

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 016912

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.08.30

(51) Int. Cl. C07D 249/18 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 253/04 (2006.01)
C07C 255/42 (2006.01)
A01N 43/707 (2006.01)
A01N 37/34 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
200901529

(22) Дата подачи заявки
2008.05.12

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛОАЗОЛ-2-ИЛЦИАНОЭТИЛАМИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 60/930,485
(32) 2007.05.15

(56) WO-A-2004024704
WO-A-03104202

(33) US

(43) 2010.04.30

(86) PCT/US2008/063417

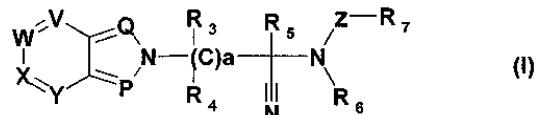
(87) WO 2008/144275 2008.11.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРИАЛ ЛИМИТЕД (US);
АВЕНТИС ЭГРИКАЛЧЕР (FR)

(72) Изобретатель:
Солл Марк Дэвид, Лё Ир Де Фалья
Лоик Патрик, Хубер Скот Кевин, Ли
Хунг Ик, Уилкинсон Дуглас Эдвард,
Джэкобс Роберт Томс (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым производным арилоазол-2-илцианоэтиламина формулы (I)



в которой R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, V, W, X, Y, Z и а представляют собой группы, определённые в описании, их композициям, способам их получения и их применению в качестве пестицидов.

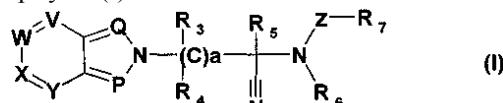
B1

016912

016912
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым производным арилоазол-2-илцианэтиламинопроизводных формулы (I)



где R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, V, W, X, Y, Z и a обозначаются так, как определено в описании, их композициям, способом их получения и их применения в качестве пестицидов.

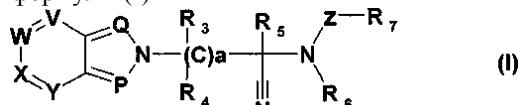
Предшествующий уровень техники

Борьба с паразитами, в частности с эндопаразитами, которые заражают паразитами животных, посредством активных веществ, содержащих цианэтиламиногруппу, описана во многих патентах или заявках на патент, например International Patent Publications № WO 2004/024704 (патент США 7084280), WO 2005/044784, WO 2005/121075 и WO 2006/043654, а также в EP 953565 (патент США 6239077) и EP 1445251.

Однако ни в одной из предыдущих публикаций не написано, что соединение формулы (I) проявляет активность в качестве пестицидов, особенно для борьбы с эндопаразитическими насекомыми-паразитами внутри или на животных и эктопаразитарными насекомыми-паразитами на животных.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым производным арилоазол-2-илцианоэтиламинопроизводным формулы (I)



где Р представляет собой C-R₁ или N;

Q представляет собой C-R₂ или N;

V представляет собой C-R₈ или N;

W представляет собой C-R₉ или N;

X представляет собой C-R₁₀ или N;

Y представляет собой C-R₁₁ или N;

R₁, R₂ R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ как вместе, так и независимо друг от друга представляют собой водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксиалкил, галогеналкил, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, фенокси, алкоксиалкокси, циклоалкилокси, галогеналкокси, алкилкарбонил, галогеналкилкарбонил, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, алкиламино, ди(алкил)амино, алкилкарбониламино, алкиламиноалкокси, диалкиламиноалкокси, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, аминоалкил, формил, HO₂C-, алкил-O₂C-, незамещённый или замещённый арил или незамещённый или замещённый фенокси, в результате чего каждый из заместителей может независимо друг от друга быть выбран из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила; или

R₃, R₄ и R₅, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, алкил, гидроксиалкил, алкилтиоалкил, галогеналкил, алкилоксиалкил, алкилсульфинилалкил, алкилсульфонилалкил, алкилсульфонилоксиалкил, незамещённый или замещённый циклоалкил, в котором заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из галогена и алкила, незамещённого или замещённого фенила, в результате чего каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино; или

R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

R₆ представляет собой водород, алкил, алкоксиалкил, алкилкарбонил, алкилтиокарбонил или незамещённый или замещённый бензил, в результате чего заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино;

R₇ представляет собой водород, алкил, алкоксиалкил, алкилкарбонил, алкилтиокарбонил или незамещённый или замещённый фенил, в котором заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, фенила, фенокси, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино;

Составлено из соединений, описанных в патентах и заявках на патент, включая International Patent Publications № WO 2004/024704 (патент США 7084280), WO 2005/044784, WO 2005/121075 и WO 2006/043654, а также в EP 953565 (патент США 6239077) и EP 1445251.

бонила, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино; незамещённого или замещённого гетарила, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алcoxси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино; или

незамещённого или замещённого нафтила или хинолина, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алcoxси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино;

з представляет собой ординарную связь, C(O), C(S) или S(O);

а представляет собой 1, 2 или 3;

р представляет собой 0, 1 или 2.

Целью настоящего изобретения является предоставление новых соединений, являющихся пестицидами, из семейства арилоазол-2-илцианоэтиламина, а также способы их получения.

Второй целью настоящего изобретения является предоставление композиций пестицидов и способов получения пестицидов на основе арилоазол-2-илцианоэтиламина, являющегося пестицидом, для борьбы с сельскохозяйственными вредителями, которые хорошо переносимы теплокровными видами, рыбой и растениями, в том числе особенно для борьбы с эндо- и эктопаразитами, которые заражают паразитами млекопитающих, рыбу и птиц.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление соединений, обладающих высокой активностью и повышенной безопасностью для пользователя и окружающей среды, которая достигается оптимизацией химических, физических и биологических свойств, таких как растворимость, температура плавления, стабильность, электронные и пространственные параметры и т.п.

Для достижения целей настоящего изобретения, если не обусловлено иное в спецификации, следующие термины определяются, как приведено ниже.

1. Алкил относится как к линейным, так и к разветвлённым углеродным цепям; ссылки на индивидуальные алкильные группы относятся к линейной цепи (например, бутил=n-бутил). В одном из вариантов осуществления алкил содержит 1-20 атомов углерода, в другом варианте осуществления число атомов углерода в алкиле равно 1-8 и ещё в одном варианте осуществления число атомов углерода в алкиле равно 1-4. Другие диапазоны числа атомов углерода также рассматриваются в зависимости от расположения алкильного заместителя в молекуле.

2. Алкенил относится как к линейным, так и к разветвлённым углеродным цепям, которые имеют по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В одном из вариантов осуществления алкенила он содержит 1-3 двойные связи, в другом варианте осуществления число двойных связей в алкениле равно единице. В одном из вариантов осуществления число атомов углерода в алкениле равно 2-20, в другом варианте осуществления число атомов углерода в алкениле равно 2-8 и ещё в одном варианте осуществления число атомов углерода в алкениле равно 2-4. Другие диапазоны числа углерод-углеродных двойных связей также рассматриваются в зависимости от расположения акенильного заместителя в молекуле.

3. Алкинил относится как к линейным, так и к разветвлённым углеродным цепям, которые имеют по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В одном из вариантов осуществления алкинила он содержит 1-3 двойные связи; в другом варианте осуществления число двойных связей в алкиниле равно единице. В одном из вариантов осуществления число атомов углерода в алкиниле равно 2-20, в другом варианте осуществления число атомов углерода в алкиниле равно 2-8 и ещё в одном варианте осуществления числа атомов углерода в алкениле равно 2-4. Другие диапазоны числа углерод-углеродных тройных связей число атомов углерода также рассматривается в зависимости от расположения акенильного заместителя в молекуле.

4. Арил относится к C₆-C₁₀ ароматической кольцевой структуре. В одном из вариантов осуществления арила остаток представляет собой фенил, нафтил, тетрагидрофенил, фенилциклогексил и инданил; в другом варианте осуществления арила остаток представляет собой фенил. Арил относится к арилу, замещённому по двум соседним положениям.

5. Алcoxси относится к -O-алкилу, в котором алкил является таковым, каким он определён в п.1.

6. Алканоил относится к формил(-C(=O)H) и -C(=O)алкилу, где алкил является таковым, каким он определён в п.1.

7. Алканоилокси относится к -O-C(=O)алкилу, где алканоил является таковым, каким он определён в п.6.

8. Алканоиламино относится к -NH₂-C(=O)алкилу, где алканоил определяется в п.6 и амино(NH₂) остаток может быть замещён алкилом, как определяется в п.1.

9. Аминокарбонил относится к -NH₂-C(=O), где амино(NH₂) остаток может быть замещён алкилом, как определяется в п.1.

10. Аллоксикарбонил относится к $-C(=O)-O-$ алкилу, где аллокси является таковым, каким он определён в п.5.

11. Алкеноил относится к $-C(=O)$ алкенилу, где алкенил является таковым, каким он определён в п.2.

12. Алкиноил относится к $-C(=O)$ алкинилу, где алкинил является таковым, каким он определён в п.3.

13. Ароил относится к $-C(=O)$ арилу, где арил является таковым, каким он определён выше.

14. Цикло в качестве приставки (например, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил) относится к насыщенным или ненасыщенным циклическим кольцевым структурам, содержащим от трёх до восьми атомов углерода в цикле, границы которого стремятся быть отделёнными и отличающимися от определения арила, данного выше. В одном из вариантов осуществления размеры цикло находятся в диапазоне 4-7 атомов углерода; в другом варианте осуществления размеры цикло находятся в диапазоне 3-4. Другие диапазоны чисел атомов углерода также рассматриваются в зависимости от расположения циклического остатка в молекуле.

15. Галоген означает атомы фтора, хлора, брома и иода. Обозначение "галоген" (например, как продемонстрировано в термине галогеналкил) относится ко всем степеням замещения от единичного замещения до пергалоген замещения (например, как продемонстрировано для метила как хлорметила ($-CH_2Cl$), дихлорметила ($-CHCl_2$), трихлорметила ($-CCl_3$)).

16. Гетероцикл, гетероциклический или гетероцикло относятся к полностью насыщенным или ненасыщенным циклическим группам, в том числе ароматическим (например, "гетарильным"), например, 4-7 членным моноциклическим, 7-11 членным бициклическим или 10-15 членным трициклическим кольцевым системам, которые содержат по меньшей мере один гетероатом по меньшей мере в одном цикле, содержащем атомы углерода. Каждый цикл гетероциклической группы, содержащей гетероатом, может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, в котором гетероатомы азота и серы могут необязательно быть окисленными и гетероатомы азота могут необязательно быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому из гетероатомов или к атому углерода кольца циклической системы.

Типичные моноциклические гетероциклические группы включают в себя пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиадиазолидинил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксациазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пирамидинил, пиридазинил, тетрагидропирианил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил, триазолил, триазинил и т.п.

Типичные бициклические гетероциклические группы включают в себя индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, цинноллинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопириидил, фуropиридинил (например, фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-б]пиридинил или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (например, 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), тетрагидрохинолинил и т.п.

Типичные трициклические гетероциклические группы включают в себя карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Если не указан иной способ действий или очевидно из контекста, "активный агент" или "активный ингредиент" или "терапевтический агент", как используется в этой спецификации, обозначает производное арилоазол-2-илцианоэтиламина настоящего изобретения.

Предполагается, что соединения настоящего изобретения включают в себя рацемические смеси, отдельные стереоизомеры и таутомерные формы соединения. Другим аспектом настоящего изобретения является солевая форма соединения настоящего изобретения.

Другим аспектом настоящего изобретения является твёрдая форма соединения настоящего изобретения, которая состоит из кристаллических форм, выбранных из группы, состоящей из единичных кристаллов, нанокристаллов, со-кристаллов, молекулярных комплексов, гидратов, гипогидратов, сольватов, десольватов, клатратов и комплексов включения и некристаллических форм, выбранных из группы, состоящей из некристаллического стекла и некристаллических аморфных форм.

Кроме того, указано, что настоящее изобретение не ставит перед собой задачу охватить в пределах изобретения любой ранее раскрытий продукт, способ получения этого продукта, который удовлетворяет письменному описанию и требованиям, предъявляемым к описанию заявляемого изобретения USPTO (35 U.S.C. 112, первый параграф) или ЕРО (п.83 ЕРС), так, что заявитель(и) сохраняет право и таким образом объявляет об отказе от любого ранее описанного продукта, способа получения этого продукта и способа применения этого продукта.

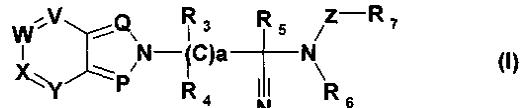
Указано, что в этом раскрытии и особенно в пунктах формулы изобретения и/или параграфах такие термины, как "содержит", "который содержит", "содержащийся" и им подобные могут иметь значение, приписываемое им в закон о патентах US; например, они могут означать "включает в себя", "включён-

ный" или "включающий" и им подобные; и что такие термины, как "состоящий главным образом из" и "состоит главным образом из" имеют значение, приписываемое им законом о патентах US, например они предусматривают элементы, неявным образом перечисленные, но исключают элементы, представленные предшествующим уровнем техники или те, которые влияют на основные или новые характеристики настоящего изобретения.

Эти и другие варианты осуществления раскрываются или становятся очевидными и охваченными благодаря следующему детальному описанию.

Осуществление изобретения

Первый аспект изобретения предоставляет новые производные арилоазол-2-илцианоэтиламина формулы (I)



где Р представляет собой С-R₁ или N;

Q представляет собой С-R₂ или N;

V представляет собой С-R₈ или N;

W представляет собой С-R₉ или N; X представляет собой С-R₁₀ или N;

Y представляет собой С-R₁₁ или N;

R₁, R₂ R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксиалкил, галогеналкил, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, фенокси, алкоксиалкокси, циклоалкилокси, галогеналкокси, алкилкарбонил, галогеналкилкарбонил, алкилсульфенил, галогеналкилсульфенил, алкилсульфонил, алкиламино, ди(алкил)амино, алкилкарбониламино, алкиламиноалкокси, диалкиламиноалкокси, алкиламиноалкокси, диалкиламиноалкил, аминалкил, формил, HO₂C-, алкил-O₂C-, незамещённый или замещённый арил или незамещённый или замещённый фенокси, в результате чего заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфенила, галогеналкилсульфенила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила;

R₃, R₄ и R₅, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, алкил, гидроксиалкил, алкилтиоалкил, галогеналкил, алкилоксиалкил, алкилсульфенилалкил, алкилсульфонилалкил, алкилсульфонилоксиалкил, незамещённый или замещённый циклоалкил, в котором заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфенила, галогеналкилсульфенила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино; или

R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

R₆ представляет собой водород, алкил, алкоксиалкил, алкилкарбонил, алкилтиокарбонил или незамещённый или замещённый бензил, в котором заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфенила, галогеналкилсульфенила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино;

R₇ представляет собой водород, алкил, алкоксиалкил, алкилкарбонил, алкилтиокарбонил или незамещённый или замещённый фенил, в котором заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, фенила, фенокси, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфенила, галогеналкилсульфенила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино; незамещённого или замещённого гетарила, в котором заместители могут независимо друг от друга быть выбраны из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфенила, галогеналкилсульфенила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино; или

незамещённого или замещённого нафтила или хинолила, в котором заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, алкила, галогеналкила, алкилтио, галогеналкилтио, арилтио, алкокси, галогеналкокси, алкилкарбонила, галогеналкилкарбонила, алкилсульфенила, галогеналкилсульфенила, алкилсульфонила, алкиламино, ди(алкил)амино;

z представляет собой ординарную связь, C(O), C(S) или S(O)_p;

а равно 1, 2 или 3;

p представляет собой 0, 1 или 2.

В одном из вариантов осуществления первого аспекта изобретения предоставлены новые производ-

ные арилоазол-2-илцианоэтиламина формулы (I), где

P представляет собой C-R₁ или N;

Q представляет собой C-R₂ или N;

V представляет собой C-R₈ или N;

W представляет собой C-R₉ или N;

X представляет собой C-R₁₀ или N;

Y представляет собой C-R₁₁ или N;

R₁, R₂ R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₇-циклоалкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, фенокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкилокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонил, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкилсульфенил, галоген-C₁-C₆-алкилсульфенил, C₁-C₆-алкилсульфонил, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилкарбониламино, C₁-C₆-алкиламиноалкокси, ди-C₁-C₆-алкиламиноалкокси, C₁-C₆-алкиламиноалкил, ди-C₁-C₆-алкиламиноалкил, амино-C₁-C₆-алкил, формил, HO₂C-, C₁-C₆-алкил-O₂C-, незамещённый или замещённый арил или незамещённый или замещённый фенокси, в результате чего каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкилсульфонила;

R₃, R₄ и R₅, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, C₁-C₆-алкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфенил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонилокси-C₁-C₆-алкил, незамещённый или замещённый C₃-C₇-циклоалкил, в котором заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁-C₆-алкила, незамещённого или замещённого фенила, в результате чего каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, C₁-C₆-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино; или

R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

R₆ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкилтиоокарбонил или незамещённый или замещённый бензил, в результате чего каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфенила, C₁-C₆-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино;

R₇ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкилтиоокарбонил или незамещённый или замещённый фенил, в результате чего заместители могут быть независимыми друг от друга и быть выбранными из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, фенила, фенокси, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфенила, C₁-C₆-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино; незамещённого или замещённого гетарила, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфенила, C₁-C₆-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино; или

незамещённого или замещённого нафтила или хинолила, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфенила, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино;

z представляет собой ординарную связь, C(O), C(S) или S(O);

а равно 1, 2 или 3;

р представляет собой 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления первого аспекта изобретения соединения формулы (I), представленные выше, представляют собой соединения, где

P и Q представляют собой N;

V представляет собой C-R₈;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₃-C₇-циклоалкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, фенокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкилокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонил, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкилсульфинил, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилкарбоксиламино, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, ди-C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, ди-C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, амино-C₁-C₆-алкил, формил, HO₂C-, C₁-C₆-алкил-O₂C-, незамещённый или замещённый арил или незамещённый или замещённый фенокси, в результате чего каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфинила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинила, C₁-C₆-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила;

R₅ представляет собой метил или C₁-C₃-алкил;

R₇ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкилтио-карбонил или незамещённый или замещённый фенил, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, фенила, фенокси, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфинила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинила, C₁-C₆-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино;

незамещённый или замещённый гетарил, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфинила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинила, C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино; или

незамещённого или замещённого нафтила или хинолина, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга быть и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфинила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинила, C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино;

z представляет собой ординарную связь, C(O), C(S) или S(O)_p;

а равно 1;

р представляет собой 0 или 1.

В ещё одном варианте осуществления первого аспекта изобретения соединения формулы (I), представленные выше, представляют собой соединения, где

P и Q представляют собой N;

V представляет собой C-R₈;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₃-C₇-циклоалкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, фенокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкилокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонил, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкилсульфинил, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилкарбоксиламино, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, ди-C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, ди-C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, амино-C₁-C₆-алкил, формил, HO₂C-, C₁-C₆-алкил-O₂C-, незамещённый или замещённый арил или незамещённый или замещённый фенокси, в результате чего каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфинила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинила, C₁-C₆-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R_5 представляет собой метил или $C_1\text{-}C_3\text{-алкил}$;

R_7 представляет собой водород, $C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси-}C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонил}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтиокарбонил}$ или незамещённый или замещённый фенил, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, фенила, фенокси, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, арилтио, $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино}$, ди($C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$)амино;

незамещённого или замещённого гетарила, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, фенила, фенокси, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, арилтио, $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, галоген $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино}$, ди($C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$)амино;

z представляет собой $C(O)$ и

а равно 1.

В ёщё одном варианте осуществления первого аспекта изобретения соединения формулы (I), представленные выше, представляют собой соединения, где

P и Q представляют собой N ;

V представляет собой $C\text{-}R_8$;

W представляет собой $C\text{-}R_9$;

X представляет собой $C\text{-}R_{10}$;

Y представляет собой $C\text{-}R_{11}$;

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, $C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$, $C_2\text{-}C_6\text{-алкенил}$, $C_2\text{-}C_6\text{-алкинил}$, $C_3\text{-}C_7\text{-циклоалкил}$, гидрокси- $C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, арилтио, $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, фенокси, $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси-}C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, $C_3\text{-}C_7\text{-циклоалкилокси}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонил}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонил}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаил}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаил}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфонил}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино}$, ди($C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$)амино, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбоксиламино}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино-}C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, ди- $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино-}C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино-}C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$, ди- $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино-}C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$, амино- $C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$, формил, HO_2C , $C_1\text{-}C_6\text{-алкил-O}_2C$, незамещённый или замещённый арил или незамещённый или замещённый фенокси, в результате чего каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, арилтио, $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфонила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфонила}$;

R_3 , R_4 и R_6 представляют собой атомы водорода;

R_5 представляет собой метил;

R_7 представляет собой незамещённый или замещённый фенил, в котором каждый из заместителей может быть независимым друг от друга и быть выбранным из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, фенила, фенокси, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, арилтио, $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино}$, ди($C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$)амино; незамещённого или замещённого гетарила, в котором каждый из заместителей может независимо друг от друга быть выбран из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилтио}$, арилтио, $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкокси}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилкарбонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, галоген- $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфинаила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкилсульфонила}$, $C_1\text{-}C_6\text{-алкиламино}$, ди($C_1\text{-}C_6\text{-алкил}$)амино;

z представляет собой $C(O)$ и

а равно 1.

В ёщё одном варианте осуществления первого аспекта изобретения соединения формулы (I), представленные выше, представляют собой соединения, где

P и Q представляют собой N ;

V представляет собой $C\text{-}R_8$;

W представляет собой $C\text{-}R_9$;

X представляет собой $C\text{-}R_{10}$;

Y представляет собой $C\text{-}R_{11}$;

R_3 , R_4 и R_6 представляют собой атомы водорода;

R_5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкилтиоалкил, алкилоксиалкил или алкилсульфонилоксиалкил;

R_7 представляет собой незамещённый фенил или фенил, замещённый одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, фенила, фенилокси, алкокси, галоге-

налкокси, алкилтио, галогеналкилтио, галогеналкилсульфенила и галогеналкилсульфонила;

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, циано, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкиламино, гидроксиалкил, формил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, аминоалкил, HO_2C -, алкил- O_2C -, формил или незамещённый или замещённый фенил, в котором заместителями являются алкил или галогеналкил;

z представляет собой $\text{C}(\text{O})$ и

а равно 1.

В ещё одном варианте осуществления первого аспекта изобретения соединения формулы (I), представленные выше, представляют собой соединения, где

P и Q представляют собой N ;

V представляет собой $\text{C}-\text{R}_8$;

W представляет собой $\text{C}-\text{R}_9$;

X представляет собой $\text{C}-\text{R}_{10}$;

Y представляет собой $\text{C}-\text{R}_{11}$;

R_3 , R_4 и R_6 представляют собой атомы водорода;

R_5 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилтио- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилсульфонилокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил;

R_7 представляет собой незамещённый фенил или фенил, замещённый одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, фенила, фенокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилтио, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилтио, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилсульфенила и галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилсульфонила;

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкенил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкиламино, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, формил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкиламино- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, HO_2C -, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил- O_2C - или незамещённый или замещённый фенил, в котором заместителями являются $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил или галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил;

z представляет собой $\text{C}(\text{O})$ и

а равно 1.

В ещё одном варианте осуществления первого аспекта изобретения соединения формулы (I), представленные выше, представляют собой соединения, где

P и Q представляют собой N ;

V представляет собой $\text{C}-\text{R}_8$;

W представляет собой $\text{C}-\text{R}_9$;

X представляет собой $\text{C}-\text{R}_{10}$;

Y представляет собой $\text{C}-\text{R}_{11}$;

R_3 , R_4 и R_6 представляют собой атомы водорода;

R_5 представляет собой метил, этил, бутил, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2SCH_3 , $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$;

R_7 представляет собой фенил, замещённый бутилом, CF_3 , фенилом, фенокси, OCF_3 , SCF_3 , SOCF_3 , SO_2CF_3 ;

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, метил, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, винил, CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, CO_2H , CO_2CH_3 , Ph-CF_3 , F , Cl , Br , CF_3 , OCF_3 или CN ;

z представляет собой $\text{C}(\text{O})$ и

а равно 1.

Во втором аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются соединениями, в которых

P представляет собой N ;

Q представляет собой $\text{C}-\text{R}_2$;

V представляет собой $\text{C}-\text{R}_8$;

W представляет собой $\text{C}-\text{R}_9$;

X представляет собой $\text{C}-\text{R}_{10}$;

Y представляет собой $\text{C}-\text{R}_{11}$;

R_2 представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси или алкиламиноалкокси, диалкиламиноалкокси;

R_3 , R_4 и R_6 представляют собой атомы водорода;

R_5 представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

R_7 представляет собой незамещённый фенил или фенил, замещённый одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилтио, галогеналкилтио, галогеналкилсульфенила и галогеналкилсульфонила;

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, нитро, амино, амидо, алкил- O_2C - или алкилкарбониламино;

z представляет собой $\text{C}(\text{O})$ и

а равно 1.

В другом варианте осуществления второго аспекта настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются соединениями, в которых

P представляет собой N;

Q представляет собой C-R₂;

V представляет собой C-R₈;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₂ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкокси или C₁-алкиламино-C₁-C₆-алкокси;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R₅ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или галоген-C₁-C₆-алкил;

R₇ представляет собой незамещённый фенил или фенил, замещённый одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинала и галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила;

R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, нитро, амино, амида, C₁-C₆-алкил-O₂C- или C₁-алкилкарбониламино;

z представляет собой C(O) и

а равно 1.

В ещё одном варианте осуществления второго аспекта настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются соединениями, в которых

P представляет собой N;

Q представляет собой C-R₂;

V представляет собой C-R₈;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₂ представляет собой водород, Cl, метил, метокси, этокси, пропокси, бутиокси, O(CH₂)₂OCH₃ или O(CH₂)₂N(CH₃)₂;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R₅ представляет собой метил;

R₇ представляет собой фенил, замещённый OCF₃, фенокси или SCF₃;

R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, Cl, Br, C₁-C₆-алкил, CF₃, нитро, амино, амида, CO₂CH₃ или NHCOCH₃;

z представляет собой C(O) и

а представляет собой 1.

В третьем аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются соединениями, в которых

P представляет собой N;

Q представляет собой C-R₂ или N;

V представляет собой N;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₂ представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси или галогеналкокси;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R₅ представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

R₇ представляет собой незамещённый фенил или фенил, замещённый одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкилтио, галогеналкилтио, галогеналкилсульфинала и галогеналкилсульфонила;

R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;

z представляет собой C(O) и

а представляет собой 1.

В другом варианте осуществления третьего аспекта настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются соединениями, в которых

P представляет собой N;

Q представляет собой C-R₂ или N;

V представляет собой N;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₂ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или галоген-C₁-C₆-алкокси;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R₅ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или галоген-C₁-C₆-алкил;

R₇ представляет собой незамещённый фенил или фенил, замещённый одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилсульфинала и галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила;

R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, галоген, C₁-C₆-алкил или галоген-C₁-C₆-алкил;

z представляет собой C(O) и

a представляет собой 1.

В ещё одном варианте осуществления третьего аспекта настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются соединениями, в которых

P представляет собой N;

Q представляет собой C-R₂ или N;

V представляет собой N;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₂ представляет собой водород, Cl, Br, метокси;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R₅ представляет собой метил;

R₇ представляет собой фенил, замещённый OCF₃ или SCF₃;

R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой водород, Cl, Br или метил;

z представляет собой C(O) и

a представляет собой 1.

В четвёртом аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются соединениями, в которых

P представляет собой N;

Q представляет собой C-R₂ или N;

V представляет собой C-R₈ или N;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₂ представляет собой водород, Cl, Br, метил или метокси;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R₅ представляет собой метил;

R₇ представляет собой фенил, необязательно замещённый OCF₃, SCF₃ или CHFCF₃;

R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют собой H, Cl, Br, метил, CF₃ или CN;

z представляет собой C(O) и

a представляет собой 1.

В другом варианте осуществления четвёртого аспекта настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются соединениями, в которых

P представляет собой N;

Q представляет собой C-R₂ или N;

V представляет собой C-R₈ или N;

W представляет собой C-R₉;

X представляет собой C-R₁₀;

Y представляет собой C-R₁₁;

R₂ представляет собой водород, Cl, Br, метил или метокси;

R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;

R₅ представляет собой метил;

R₇ представляет собой фенил, замещённый OCF₃, SCF₃ или CHFCF₃;

R₈ представляет собой H, Cl, Br, F или CN;

R₉ представляет собой H, Cl или Br;

R₁₀ представляет собой H, Cl, Br или CF₃;

R₁₁ представляет собой H, Cl, Br или метил;

z представляет собой C(O) и

а равно 1.

В пятом аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I), представленные выше, являются

соединениями, в которых

P представляет собой N;
 Q представляет собой C-R₂ или N;
 V представляет собой N;
 W представляет собой C-R₉;
 X представляет собой C-R₁₀;
 Y представляет собой C-R₁₁;
 R₂ представляет собой водород, Cl, Br или метокси;
 R₃, R₄ и R₆ представляют собой атомы водорода;
 R₅ представляет собой метил;
 R₇ представляет собой фенил, замещённый OCF₃ или SCF₃;
 R₉ представляет собой H;
 R₁₀ представляет собой Cl или Br;
 R₁₁ представляет собой H;
 z представляет собой C(O) и
 a равно 1.

Лекарственные формы и введение при фармацевтическом/ветеринарном применении

Другим аспектом настоящего изобретения является составление антипаразитических композиций, которые содержат производные арилазоло-2-илцианоэтиламина настоящего изобретения. Такие композиции настоящего изобретения могут также находиться в различных формах, которые включают в себя, но не ограничены пероральными лекарственными формами, инъекционными препаратами и локальными, дермальными или субдермальными лекарственными формами. Предполагается, что лекарственные формы вводят животным, которые не ограничены млекопитающими, птицами и рыбами. Примеры млекопитающих включают в себя, но не ограничены людьми, крупным рогатым скотом, овцами, козами, ламами, альпаками, свиньями, лошадьми, ослами, собаками, кошками и другим домашним скотом или домашними животными. Примеры птиц включают в себя индеек, цыплят, страусов и другой домашний скот или домашнюю птицу.

Композиция настоящего изобретения может находиться в форме, подходящей для перорального применения, например в виде приманки (см., например, патент США 4564631), добавок к рациону, пастилок, лепёшек, жевательных таблеток, таблеток, жёстких или мягких капсул, эмульсий, водных или масляных супензий, водных или масляных растворов, пероральных насыщенных влагой лекарственных форм, измельчённых порошков или гранул, премиксов, сиропов или эликсиров, кишечно-растворимых лекарственных форм или паст. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены любым способом, известным в данной области техники, для приготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, агентов с горьковатым вкусом, ароматизирующих веществ, красителей и консервантов, для обеспечения фармацевтически изящных препаратов и препаратов с привлекательным вкусом.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными, фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями, которые пригодны для приготовления таблеток. Такие инертные наполнители могут, например, представлять собой инертные разбавители, например карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие или распадающиеся вещества, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например крахмал, желатин или агароза, и смазывающие вещества, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк, таблетки могут быть непокрытыми или они могут быть покрытыми по известным технологиям для предотвращения дезинтеграции и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и таким образом для обеспечения пролонгированного действия в течение более продолжительного периода. Например, могут быть использованы такие пролонгирующие материалы, как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина. Их также можно покрыть по технологии, описанной в патентах США № 4256108; 4166452 и 4265874 (включённых сюда в виде ссылок) для получения осмотических терапевтических таблеток для контролируемого выведения.

Лекарственные формы для перорального применения могут представлять собой жёсткие желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешивают с инертным твёрдым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином.

Капсулы могут также представлять собой мягкие желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешивают с водой или смешивающимися с водой растворителями, например пропиленгликолем, ПЭГми (PEG) и этанолом, или с масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Композиции настоящего изобретения могут также находиться в форме эмульсий масло-вода-масло или вода-масло-вода. Масляная фаза может состоять из растительного масла, например оливкового масла или арахисового масла либо минерального масла, например жидкого парафина или их смесей. Подходящими эмульгирующими агентами могут быть встречающиеся в природе фосфолипиды, например, из сои,

лецитин и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, например сорбитмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсorbitмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, агенты с горьковатым вкусом, ароматизирующие вещества и/или консерванты.

В одном из вариантов осуществления лекарственной формы композиция настоящего изобретения находится в форме микроэмульсии. Микроэмульсии хорошо подходят в качестве жидкого транспортного средства. Микроэмульсии представляют собой системы, состоящие из четырёх компонентов, включающих водную фазу, масляную фазу, поверхностно-активное вещество и второе поверхностно-активное вещество. Они представляют собой прозрачные и изотропные жидкости.

Микроэмульсии состоят из стабильных дисперсий микрокапель водной фазы в масляной фазе или, наоборот, микрокапель масляной фазы в водной фазе. Размеры микрокапель менее 200 нм (1000-100000 нм для эмульсий). Межфазная плёнка состоит из чередующихся молекул поверхностно-активного вещества, ПА (SA) и молекул второго поверхностно-активного вещества (Co-SA), которые, снижая поверхностное натяжение, создают возможность для самопроизвольного образования микроэмульсии.

В одном из вариантов осуществления масляной фазы масляная фаза может образовываться из минеральных или растительных масел, из ненасыщенных полигликазированных глицеридов или из триглицеридов или в качестве альтернативы из смесей этих соединений. В одном из вариантов осуществления масляной фазы масляная фаза состоит из триглицеридов; в другом варианте осуществления масляной фазы триглицериды представляет собой триглицериды средней длины, например триглицериды C₈-C₁₀ каприловой кислоты/каприновой кислоты. В другом варианте осуществления масляная фаза представлена в виде диапазона (% об./об.), выбранного из группы, состоящей из приблизительно от 2 до приблизительно 15% об./об.; от приблизительно 7 до приблизительно 10% об./об. и от приблизительно 8 до приблизительно 9% об./об. микроэмульсии.

Водная фаза включают в себя, например, воду или производные глицерина, такие как пропиленгликоль, простые эфиры гликоля, полиэтиленгликоли или глицерин. В одном из вариантов осуществления производных гликоля гликоль выбран из группы, состоящей из пропиленгликоля,monoэтилового эфира диэтиленгликоля, monoэтилового эфира дипропиленгликоля и их смесей. Обычно доля водной фазы в микроэмульсии составляет от приблизительно 1 до приблизительно 4% об./об. Поверхностно-активные вещества для микроэмульсии включают в себя monoэтиловый эфира диэтиленгликоля, monoэтиловый эфир дипропиленгликоля, C₈-C₁₀ глицериды, модифицированные полигликолем, или полиглицерил-6-диолеат. Кроме этих поверхностно-активных веществ, вторые поверхностно-активные вещества включают в себя короткоцепные спирты, например этианол и пропанол.

Некоторые соединения являются общими для компонентов, рассмотренных выше, т.е. водной фазы, поверхностно-активного вещества и второго поверхностно-активного вещества. Однако лучше в пределах уровня квалификации исполнителя использовать различные соединения для каждого компонента одной и той же лекарственной формы. В одном из вариантов осуществления для количества основного поверхностно-активного вещества/второго поверхностно-активного вещества, соотношение второго поверхностно-активного вещества к основному поверхностно-активному веществу находится в диапазоне от приблизительно 1/7 до приблизительно 1/2. В другом варианте осуществления для количества второго поверхностно-активного вещества соотношение находится в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 75% об./об. основного поверхностно-активного вещества и от приблизительно 10 до приблизительно 55% об./об. второго поверхностно-активного вещества в микроэмульсии.

Масляные суспензии могут быть приготовлены суспендированием активного ингредиента в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле, или кокосовом масле либо в минеральном масле, например жидким парафине. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твёрдый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, например сахара-роза, сахарин или аспартам, агенты с горьковатым вкусом и ароматизирующие вещества могут быть добавлены для придания пероральным препаратам привлекательного вкуса. Эти композиции могут быть стабилизированы добавлением антиоксидантов, например аскорбиновой кислоты или других известных стабилизаторов.

Водные суспензии могут содержать активное вещество в смеси с наполнителями, подходящими для приготовления водных суспензий. Такие наполнители являются суспендирующими агентами, например натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, алгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующими или увлажняющими агентами могут быть встречающиеся в природе фосфатиды, например лецитин или продукты конденсации алкиленоксида и жирных кислот, например полиоксиэтиленстеарат или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, например полиоксиэтиленсorbitмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например полиоксиэтиленсorbitанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько стабилизаторов, например этиловый или н-пропиловый эфир п-гидроксибензойной кислоты или один или несколько

красителей, один или несколько ароматизирующих веществ и один или несколько подсластителей и/или агентов с горьковатым вкусом, например, из числа тех, которые описаны выше.

Дисперсные порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии добавлением воды, дают возможность использовать активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, супендирующим агентом и с одним или несколькими стабилизаторами. Примерами подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов являются те агенты, которые уже упоминались выше. Дополнительные наполнители, например подслащающие, придающие горький вкус, ароматизирующие и окрашивающие агенты, могут также присутствовать.

Рецептуры сиропов и эликсиров составляют вместе с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитолом или сахарозой. Такие лекарственные формы могут также содержать успокаивающие средства, стабилизаторы, ароматизирующий агент(ы) и краситель(и).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция может находиться в форме пасты. Примеры вариантов осуществления в форме пасты включают в себя, но не ограничены теми, которые описаны в патенте США № 6787342 и 7001889 (каждый из которых включён сюда в качестве ссылки). Наряду с производными арилоазол-2-илцианометиламина настоящего изобретения паста может также содержать пирогенный кремнезём; модификатор вязкости; носитель; необязательно адсорбент; и необязательно краситель, стабилизатор, поверхностно-активное вещество или консервирующий агент.

Способ приготовления лекарственной формы в виде пасты состоит из следующих стадий:

(а) растворение или диспергирование производного арилоазол-2-илцианометиламина в носителе смешиванием;

(б) добавление пирогенного кремнезёма к носителю, содержащему растворённое производное арилоазол-2-илцианометиламина до тех пор, пока силикагель не будет диспергирован в носителе;

(с) предоставление возможности промежуточному продукту, образующемуся на стадии (б), осесть в течение времени, достаточного для того, чтобы воздух, захваченный на стадии (б), мог улетучиться; и

(д) добавление модификатора вязкости к промежуточному продукту смешением для получения однородной пасты.

Вышеперечисленные стадии являются иллюстративными, но не ограничивающими. Например, стадия (а) может быть последней стадией.

В одном из вариантов осуществления лекарственной формы лекарственная форма представляет собой пасту, содержащую производное арилоазол-2-илцианометиламина, пирогенный кремнезём, модификатор вязкости, адсорбент, краситель; гидрофильный носитель, каковым является триацетин, моноглицерид, диглицерид или триглицерид.

Паста может также включать в себя, но не ограничиваться модификатором вязкости, выбранным из группы, состоящей из ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 600, моноэтаноламина, триэтаноламина, глицерина, пропиленгликоля, полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеата (полисорбат 80 или Tween 80) и полиоксамера (например, Pluronic L 81); адсорбента, выбранного из группы, состоящей из карбоната магния, карбоната кальция, крахмала, целлюлозы и её производных; красителя, выбранного из группы, состоящей из диоксида титана, оксида железа и FD &C Blue #1 Aluminum Lake.

Композиции могут находиться в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Эта суспензия может быть получена известными методами при использовании тех подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном пригодном для парентерального введения разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди подходящих транспортных средств и растворителей, которые могут быть использованы, находится вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Могут быть также использованы сорасторовители, например этанол, пропиленгликоль, глицеринформаль или полиэтиленгликоли. Могут быть использованы консервирующие агенты, например фенол или бензиловый спирт.

Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или супердиающей среды. С этой целью может быть использовано любое лёгкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъецируемых лекарственных средств находят применение жирные кислоты, например олеиновая кислота.

Локальные, кожные и подкожные лекарственные формы могут включать в себя эмульсии, кремы, мази, гели, пасты, порошки, шампуни, лекарственные формы, наносимые в виде пятна, лекарственные формы, готовые к использованию, растворы, наносимые в виде пятна и суспензии, дезинфицирующие растворы и спреи. Локальное применение патентоспособного соединения или композиции, включающей в себя по меньшей мере одно патентоспособное соединение из числа активных агентов в ней, композиции, наносимые в виде пятна, дает возможность патентоспособному соединению поглощаться через кожу для достижения соматических уровней, рассредоточенных в сальных железах или на поверхности кожи, достигая уровня, проникая через волосяной покров. Когда соединение рассредоточено в сальных железах, последние могут выполнять функцию резервуара, благодаря чему может наблюдаться пролонгирующий эффект (до нескольких месяцев). Лекарственные формы, наносимые в виде пятна, обычно применяются в ограниченной области, которая занимает площадь, отличную от общей площади живот-

ного. В одном из вариантов осуществления ограниченной области положение находится между плечевыми суставами. В другом варианте осуществления ограниченной области это полоса, например полоса от головы до хвоста животного.

Лекарственные формы, наносимые в виде пятна, описаны в патенте США № 6010710, включённом сюда в качестве ссылки. Лекарственные формы, наносимые в виде пятна, могут быть преимущественно масляными и обычно содержат разбавитель или транспортное средство и растворитель (например, органический растворитель) для активного ингредиента, если последний нерастворим в разбавителе.

Органические растворители, которые могут быть использованы в изобретении, включают в себя, но не ограничены ацетилтрибутилцитрат, сложные эфиры жирных кислот, например диметиловый эфир, дизобутиловый эфир адипиновой кислоты, ацетон, ацетонитрил, бензиловый спирт, бутиловый эфир дигликоля, диметилацетамид, диметилформамид, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, этанол, изопропанол, метанол, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометилацетамид, монометиловый эфир дипропиленгликоля, жидкий полиоксиэтиленгликоль, пропиленгликоль, 2-пирролидон (например, N-метилпирролидон), моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, этиленгликоль и диэтилфталат или смесь по меньшей мере двух из этих растворителей.

При использовании в качестве транспортного средства или разбавителя следует обратить внимание на растительные масла, такие как, но не ограниченные, соевое масло, арахисовое масло, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, масло из виноградных косточек, подсолнечное масло, кокосовое масло и т.д.; минеральные масла, такие как, но не ограниченные, вазелиновое масло, парафин, силикон и т.д.; алифатические или циклические углеводороды или в качестве альтернативы, например, триглицериды со средней длиной цепи (например, C₈-C₁₂). В другом варианте осуществления может быть добавлено обезболивающее средство, и/или лиофилизирующая добавка, и/или плёнкообразующий агент. Один из вариантов осуществления обезболивающего средства, и/или лиофилизирующей добавки, и/или плёнкообразующего агента состоит в использовании агентов, выбранных из группы, состоящей из:

(а) поливинилпирролидона, поливинилового спирта, сополимеров винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликолей, бензилового спирта, маннита, глицерина, сорбита, полиоксиэтилированных сложных эфиров сорбитана, лецитина, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, силиконовых масел, полидиорганосилоксановых масел (например, полидиметилсилоксановых (PDMS) масел), например, содержащих сианольные функциональные группы или масло 45V2,

(б) анионных поверхностно-активных веществ, например стеаратов щелочных металлов, стеаратов натрия, калия или аммония; стеарата кальция, стеарата триэтаноламина; натриевой соли абиетиновой кислоты; алкилсульфатов (например, лаурилсульфата натрия и цетилсульфата натрия); додецилбензольсульфоната натрия, диоктилсульфосукцината натрия; жирных кислот (например, полученных из кокосового масла),

(с) катионных поверхностно-активных веществ, например водорастворимых четвертичных аммонийных солей формулы N⁺R'R"R'"R", Y⁻, в которой радикалы R представляют собой необязательно гидроксилированные углеводородные радикалы и Y⁻ является анионом сильной кислоты, например галогенидом, сульфатом и сульфонатанионами; цетилтриметиламмонийбромид входит в состав катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы,

(д) солей аминов формулы N⁺HR'R"R", в которых радикалы R представляют собой необязательно гидроксилированные углеводородные радикалы; октадециламин входит в состав катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы,

(е) неионных поверхностно-активных веществ, например сложных эфиров сорбитана, которые необязательно полиоксиэтилинированы (например, полисорбата 80), полиоксиэтилированных алкиловых эфиров; полиоксипропилированных жирных спиртов, например полиоксипропиленстирольного эфира, полиэтиленгликольстеарата, полиоксиэтилированных производных касторового масла, сложных эфиров полиглицерина, полиоксиэтилированных жирных спиртов, полиоксиэтилированных жирных кислот, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида,

(f) амфотерных поверхностно-активных веществ, например замещённых лауриловых производных бетамина; или

(g) смеси по меньшей мере двух из этих агентов.

Растворитель используют пропорционально концентрации производного арилоазол-2-ил цианоэтиламина и его растворимости в этом растворителе. Пытаются найти растворитель, имеющий наименьший возможный объём. Транспортное средство компенсирует разницу до 100%.

В одном из вариантов осуществления обезболивающее средство обезболивающее средство используют в соотношении, выбранном из группы, состоящей из 0,1-50 и 0,25-5 об.-%.

В другом варианте осуществления композиция может находиться в форме раствора, готового к использованию, как описано в патенте США № 6395765, включённом сюда в виде ссылки. Кроме производного арилоазол-2-илцианоэтиламина раствор, готовый к использованию, может содержать ингибитор кристаллизации, органический растворитель и органический сорасторитель.

В одном из вариантов осуществления количества ингибитора кристаллизации ингибитор кристал-

лизации может находиться в количественном соотношении, выбранном из группы, состоящей из приблизительно от 1 до приблизительно 20% (мас./об.) и приблизительно от 5 до приблизительно 15%. В другом варианте осуществления количества ингибитора кристаллизации соответствует пробе, в которой 0,3 мл раствора, содержащего 10% (мас./об.) производного арилоазол-2-илцианоэтиламина в жидким носителе и 10% ингибитора, нанесено на предметное стекло при 20°C и оставлено на 24 ч. Затем предметное стекло рассматривают невооружённым глазом. Подходящими ингибиторами являются те, при добавлении которых образуется мало (например, менее десяти кристаллов) или совсем не образуются кристаллы.

Органический растворитель имеет диэлектрическую константу в диапазоне, выбранном из группы, состоящей приблизительно из 10-35 и приблизительно из 20-30, причём содержание органического растворителя в общей композиции представляет собой дополнение до 100% композиции; и органического сорасторителя, имеющего температуру кипения, выбранного из диапазонов, состоящих из температур ниже 100°C и ниже 80°C, и имеющего диэлектрическую константу в диапазоне, выбранном из группы, состоящей приблизительно из 10-40 и приблизительно из 20-30; этот сорасторитель может присутствовать в композиции в системе органический сорасторитель/органический растворитель в масса/масса (M/M) соотношении от приблизительно 1/15 до 1/2. Растворитель является летучим, для того чтобы выступать в роли промотора сушки, и смешивающимся с водой и/или с органическим растворителем.

Лекарственная форма может также содержать антиоксидант, предназначенный для ингибиравания окисления на воздухе, причём этот агент находится в количественном соотношении, выбранном из диапазона, состоящего из приблизительно от 0,005 до приблизительно 1% мас./об. и приблизительно от 0,01 до приблизительно 0,05%.

Ингибиторы кристаллизации, которые применимы для изобретения, включают в себя, но не ограничены:

(a) поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, сополимер винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт, маннит, глицерин, сорбит или полиоксиэтилированный сложный эфир сорбитана, лецитин или натриевую соль карбоксиметиллюлозы; или акрилат, например метилакрилат и др.

(b) анионные поверхностно-активные вещества, например стеараты щелочных металлов (например, стеараты натрия, калия или аммония); стеараты кальция, стеараты триэтаноламина; натриевую соль абиетиновой кислоты; алкилсульфаты, которые включают в себя, но не ограничены, лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия; додецилбензолсульфонат натрия или диоктилсульфосукцинат натрия; или жирные кислоты (например, кокосовое масло),

(c) катионные поверхностно-активные вещества, например водорастворимые четвертичные аммонийные соли формулы $N^+R'R''R'''R''''$, Y^- , в которых радикалы R являются одинаковыми или отличающимися друг от друга, необязательно гидроксилированными углеводородными радикалами и Y^- является анионом сильной кислоты, например галогенидом, сульфатом и сульфонатанионами; цетилтриметиламмонийбромид входит в состав катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы;

(d) соли аминов формулы $N^+HR'R''R''''$, в которых радикалы R являются одинаковыми или отличающимися друг от друга, необязательно гидроксилированными углеводородными радикалами; октадециламингидрохлорид является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы,

(e) неионные поверхностно-активные вещества, например необязательно полиоксиэтилированные сложные эфиры сорбитана, например полисорбат 80, полиоксиэтилированный алкиловый эфир; полиэтиленгликольстеарат, полиоксиэтилированное производное касторовое масло, сложные эфиры полиглицерина, полиоксиэтилированные жирные спирты, полиоксиэтилированные жирные кислоты, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида,

(f) амфотерные поверхностно-активные вещества, например, замещённые лауриловыми производными бетаина; или

(g) смесь по меньшей мере двух из этих соединений, перечисленных выше в пп.(a)-(f).

В одном из вариантов осуществления ингибиторов кристаллизации используют два ингибитора кристаллизации. Такие пары включают в себя, например, комбинацию плёнкообразующего агента полимерного типа и поверхностно-активное вещество. Эти агенты выбраны из соединений, упомянутых выше в качестве ингибиторов кристаллизации.

В одном из вариантов осуществления плёнкообразующего агента агенты представляют собой вещества полимерного типа, которые включают в себя, но не ограничены марками поливинилпирролидона, поливиниловыми спиртами и сополимерами винилацетата и винилпирролидона.

В одном из вариантов осуществления поверхностно-активных веществ эти вещества включают в себя, но не ограничены теми, которые получают из неионных поверхностно-активных веществ; в другом варианте осуществления поверхностно-активных веществ эти вещества представляют собой полиоксиэтилированные сложные эфиры сорбитана и ещё в одном варианте осуществления поверхностно-активных веществ эти вещества включают в себя различные типы полисорбата, например полисорбат 80.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения плёнкообразующий агент и поверхно-

стно-активное вещество могут быть введены в сходных или идентичных количествах в пределах общих количеств ингибитора кристаллизации, упомянутого где-то в другом месте.

Таким образом, составленная пара достигает при правильном выборе цели устранения кристаллизации на шкуре и поддержания косметического внешнего вида шкуры или меха, то есть без тенденции к слипанию или к липкому виду, несмотря на высокую концентрацию активного продукта.

В одном из вариантов осуществления антиоксидантов эти агенты являются теми, которые обще-приняты в технологии и включают в себя, но не ограничены, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, пропилгаллат, тиосульфат натрия или смесь не более чем двух из них.

Адьюванты лекарственных форм, обсуждённые выше, хорошо известны специалистам в этой области техники и могут быть приобретены в больших количествах или получены известными способами. Такие концентрированные композиции обычно получают простым смешиванием компонентов, как описано выше; преимущественно отправной точкой является смешение активных продуктов в общем растворителе, после чего добавляют другие ингредиенты.

Используемый объём может быть порядка приблизительно от 0,3 до приблизительно 1 мл. В одном из вариантов осуществления объёма объём может быть порядка приблизительно 0,5 мл, для кошек - порядка приблизительно от 0,3 до приблизительно 3 мл, для собак - в зависимости от массы животного.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения применение лекарственной формы, наносимой в виде пятна, может также обеспечить пролонгированное действие и эффективность широкого спектра действия, когда растворы применяют в отношении млекопитающих или птиц. Лекарственные формы, наносимые в виде пятна, предусмотрены для местного введения концентрированного раствора, супензии, микроэмulsionи или эмульсии для прерывистого применения на участке на теле животного, обычно между двумя плечевыми суставами (раствор, наносимый в виде пятна).

Для лекарственных форм, наносимых в виде пятна, носителем может быть жидкое транспортное средство, как описано в патенте США № 6426333 (включённом сюда в качестве ссылки), которое в одном из вариантов осуществления лекарственной формы, наносимой в виде пятна, содержит растворитель и сорасторовитель, в котором растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, бензилового спирта, бутилового эфира дигликоля, диметилацетамида, диметилформамида, н-бутилового эфира дипропиленгликоля, этанола, изопропанола, метанола,monoэтилового эфира этиленгликоля, монометилового эфира этиленгликоля, монометилацетамида, монометилового эфира дипропиленгликоля, жидкого полиоксиэтиленгликоля, пропиленгликоля, 2-пирролидона (например, N-метилпирролидона), monoэтилового эфира диэтиленгликоля, этиленгликоля, диэтилфталата, сложных эфиров жирных кислот, например диэтилового эфира или диизобутилового эфира адипиновой кислоты; и смеси по меньшей мере из двух из этих растворителей; и сорасторовитель выбран из группы, состоящей из абсолютного этанола, изопропанола или метанола.

Жидкое транспортное средство может необязательно содержать ингибитор кристаллизации, выбранный из группы, состоящей из анионного поверхности-активного вещества, катионного поверхности-активного вещества, неионного поверхности-активного вещества, соли амина, амфотерного поверхности-активного вещества или поливинилпирролидона, поливиниловых спиртов, сополимеров винил-ацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликолей, бензилового спирта, маннита, глицерина, сорбита, полиоксиэтилированных сложных эфиров сорбитана, лецитина, натриевой соли карбоксиметилцеллюзы и акрилатов или смесей этих ингибиторов кристаллизации.

Лекарственные формы, наносимые в виде пятна, могут быть получены растворением активных ингредиентов в фармацевтических или ветеринарных транспортных средствах. В качестве альтернативы лекарственная форма, наносимая в виде пятна, может быть получена инкапсулированием активных ингредиентов так, чтобы оставить оставшийся терапевтический агент на поверхности животного. Эти лекарственные формы могут меняться в зависимости от массы терапевтического агента в комбинации, зависящей от типа животного-хозяина, подлежащего лечению, тяжести и типа инфекции и массы тела хозяина.

Лекарственные формы могут содержать от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 г активного агента. В одном из вариантов осуществления лекарственной формы доза составляет от приблизительно 1 до при 500 мг активного агента, обычно приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 800 мг или приблизительно 1000 мг.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения активный агент присутствует в виде лекарственной формы в концентрации приблизительно 0,05-10% мас./об. В другом варианте осуществления настоящего изобретения активный агент находится в лекарственной форме в концентрации приблизительно 0,1-2% мас./об. Ещё в одном варианте осуществления настоящего изобретения активный агент находится в лекарственной форме в концентрации приблизительно 0,25 до приблизительно 1,5% мас./об. Ещё в одном варианте осуществления настоящего изобретения активный агент находится в лекарственной форме в концентрации приблизительно 1% мас./об.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения ориентирован на способ лечения эндопара-

зитической инфекции в млекопитающих в случае такой необходимости, который включает введение эффективного количества соединения данного изобретения.

В одном из вариантов осуществления лечения эндопаразитической инфекции оно состоит в том, что гельминты выбирают из группы, состоящей, но не ограниченной, Anaplocephala (Anoplocephala), Ancylostoma, Anecator, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Cyathostomum, Cylicocystis, Cylicodontophorus, Cylicostephanus, Craterostomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipylidium, Dirofilaria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filaroides, Habronema, Haemonchus, Metastrongylus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Paracaris, Schistosoma, Strongylus, Taenia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichosstrongylus, Triodontophorus, Uncinaria, Wuchereria и их комбинациями.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения гельминт представляет собой Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis, Cooperia curteisi, Nematodirus battus и их комбинации.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения ориентирован на способ лечения эктопаразитической инфекции у млекопитающих в случае такой необходимости, который включает введение эффективного количества соединения данного изобретения.

В одном из вариантов осуществления лечения эктопаразитической инфекции инфицирующие агенты выбирают из группы, состоящей, но не ограниченной, из блох, иксодовых клещей, клещей, комаров, мух, вшей, мясных мух и их комбинаций.

Лекарственные формы и введение при агрохимическом применении

Соединения формулы (I) или их соли могут быть использованы как таковые или в форме препаратов на их основе (лекарственных форм) в виде комбинаций с другими пестицидо-активными веществами, такими, например, как инсектициды, аттрактанты, стерилизаторы, акарициды, нематоциды, гербициды, фунгициды, и вместе с антидотами, удобрениями и/или регуляторами роста, например, в качестве премикса/готовой смеси.

Инсектициды включают в себя, например, эфиры фосфорной кислоты, карбаматы, эфиры карбоновой кислоты, хлорированные углеводороды, фенилмочевины, вещества, полученные при помощи микроорганизмов.

Примеры инсектицидов, которые необязательно можно смешивать, включают в себя, но не ограничены:

эфиры фосфорной кислоты, например азинфосфоэтил, азинфосфометил, α -1-(4-хлорфенил)-4-(O-этил, S-пропил)фосфорилоксиразол, хлорпирифос, кумафос, деметон, деметон-S-метил, диазинон, дихлорфос, диметоат, этоат, этопрофос, этримфос, фенитротион, фентион, гептенофас, паратион, паратионмемил, фосалон, поксим, пиримифосэтил, пиримифосметил, профенофос, протиофос, сульфопропос, триазофос и трихлорфон;

карбаматы, например алдикарб, бендиокарб, α -2-(1-метилпропил)фенилметилкарбамат, бутокарбоксим, бутоксикарбоксим, карбарил, карбофуран, карбосулфан, хлорэтокарб, изопрокарб, метомил, оксамил, пирамикарб, промекарб, пропоксур и тиодикарб;

кремнийорганические соединения (например, диметил(фенил)силилметил-3-феноксибензиловые эфиры, например диметил(4-этокифенил)силилметил-3-феноксибензиловый эфир) или диметил(фенил)силилметил-2-фенокси-6-пиридилметиловый эфир, например диметил-(9-этоксифенил)силилметил-2-фенокси-6-пиридилметиловый эфир или [(фенил)-3-(3-феноксифенил)пропил]диметилсилан, например (4-этоксифенил)-[3-(4-фтор-3-(феноксифенил)пропил]диметилсилан, силафлуофер;

пиретроиды (которые также применимы из-за их репеллентных свойств, например как средство против комаров), например аллетрин, альфаметрин, биоресметрин, бифентрин, циклопротрин, цифлутрин, декаметрин, цигалогентрин, циперметрин, дельтаметрин, альфа-циано-3-фенил-2-метилбензил-2,2-диметил-3-(2-хлор-2-трифторметилвинил)циклопропанкарбоксилат, фенпропатрин, фенфлутрин, фенвалерат, флуцитринат, флуметрин, флувалинат, перметрин, ресметрин и траплометрин;

нитроимины и нитрометилены, например 1-[(6-хлор-3-пиридинил)метил]-4,5-дигидро-N-нитро-1Н-имиазол-2-амин (имидаクロприд), N-[(6-хлор-3-пиридинил)метил]-N²-циано-N¹-метилацетамид (NI-25);

абамектины, АС 303, 630 (хлорфенапир), ацефат, акринатрин, аланикарб, альдоксикарб, альдрин, амитраз, азаметифос, Bacillus thuringiensis, фосмет, фосфамилон, фосфин, праллетрин, пропафос, пропетамфос, протоат, пираклофос, пиретрин, пиридабен, пиридафентион, пирипроксифен, квинакарб, RH-7988, ротенон, фторид натрия, гексафторсиликат натрия, сульфотеп, сульфурилфторид, дегтярное масло, тефлубензурон, тефлутрин, темефос, тербуфос, тетрахлорвинфос, тетраметрин, O-2-трет-бутилпиридин-5-ил-о-изопропилфосфоротриат, тиоциклам, тиофанокс, тиометон, траплометрин, трифлумурон, триметакарб, вамидотион, Verticillium Lacanii, ХМС, ксиликарб, бенфуракарб, бенсултап, бифентрин, биоаллетрин, (S)-циклогентенильный изомер MER-биоаллетрина, бромофос, бромофосэтил, бупрофецин, кадузафос, полисульфид кальция, карбофенотион, картап, хинометионат, хлордан, хлорфенвинфос, хлорфлуазурон, хлормефос, хлоропикрин, хлорпирифос, цианофос, бета-кифлутрин, альфа-киперметрин, киофенотрин, киромазин, дазомет, DDT (ДДТ), демедон-S-метилсульфон, диафентиурон,

диалифос, дикротофос, дифлубензурон, диносеб, дезоксабензофос, диазакарб, дисульфотон, DNO, эмпентрин, эндосульфан, EPN, эсфенвалерат, этиоференкарб, этион, этоференпрокс, фенобукарб, феноксикарб, фенсульфотион, фипронил, флуциклоксурон, флуфенпрокс, флуфеноксурон, фенофос, форметанат, формотион, фосметилан, фуратиокарб, гептахлор, гексафлумурон, гидраметилон, цианисто-водородную кислоту, гидропрен, IPSP, изазофос, изоференфос, изопротиолан, изоксатион, иодференфос, кадетрин, линдан, малатион, мекарбам, мефосфолан, хлорид ртути, метам, метартизиум, хлебного жука, метакрифос, метамидофос, метидатион, метиокарб, метопрен, метоксихлор, метилизотиоцианат, метолкарб, мевинфос, монокротофос, налед, Neodiprion sertifer NPV, никотин, ометоат, оксидеметонметил, пентахлорфенол, минеральные масла, фенотрин, фентоат, форат.

Другие инсектициды, которые могут необязательно быть добавлены в смесь, могут также принадлежать к классу соединений, описанных в патенте США № 7001903.

Фунгициды, которые могут необязательно быть добавлены в смесь, включают в себя, но не ограничены:

(1) триазолы, которые включают в себя азаконазол, пропиконазол, тебуконазол, ципроконазол, метконазол, амитрол, азоциклотин, BAS 480F, битертанол, дифеноконазол, фенбуконазол, фенхлоразол, фенетанил, флуквинконазол, флузилазол, флутриафол, имибенконазол, изозофос, миклобутанил, паклобутразол, (±)-цис-1-(4-хлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)циклогептанол, тетраконазол, триадимефон, триадименол, триапентенол, трифлумизол, тритиконазол, униконазол, их соли с металлами и аддукты кислот;

(2) имидазолы, которые включают в себя, но не ограничены, имизалил, пефуразоат, прохлораз, трифлумизол, 2-(1-трет-бутил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, тиазолкарбоксанилид, например 2',6'-дигром-2-метил-4-трифторметокси-4'-трифторметил-1,3-тиазол-5-карбоксанилид, 1-имидаолил-1-(4'-хлорфенокси)-3,3-диметилбутан-2-он, их соли с металлами и аддукты кислот;

(3) соединения "метиловый эфир (E)-2-фенил-3-метоксиакриловой кислоты", которые включают в себя, но не ограничены:

метиловый эфир (E)-2-[2-[6-(2-цианофенокси)пирамидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[6-(2-тиоамидофенокси)пирамидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[6-(2-фторфенокси)пирамидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[6-(2,6-дифторфенокси)пирамидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[3-(пирамидин-2-илокси)фенокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[3-(5-метилпирамидин-2-илокси)фенокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[3-(фенилсульфонилокси)фенокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[3-(4-нитрофенокси)фенокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-феноксифенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(3,5-диметилбензоил)пиррол-1-ил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(3-метоксифенокси)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(2-фенилэтен-1-ил)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(3,5-дихлорфенокси)пиридин-3-ил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-(2-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенокси)фенил)-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-(2-[3-(альфа-гидроксибензил)фенокси]фенил)-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-(2-(4-феноксиридин-2-илокси)фенил)-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(3-н-пропилоксифенокси)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(3-изопропилоксифенокси)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[3-(2-фторфенокси)фенокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[3-(2-этоксифенокси)фенокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(4-трет-бутилпирамидин-2-илокси)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[3-(3-цианофенокси)фенокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[3-(3-метилпирамидин-2-илоксиметил)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[6-(2-метилфенокси)пирамидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(5-бромпирамидин-2-илоксиметил)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(3-(3-иодпирамидин-2-илоксиметил)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[6-(2-хлорпирамидин-3-илокси)пирамидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E),(E)-2-[2-(5,6-диметилпиразин-2-илметилоксииминометил)фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[6-(6-метилпиридин-2-илокси)пиrimидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E),(E)-2-[2-(3-метоксифенил)метилоксииминометил]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-(6-(2-азидофенокси)пиrimидин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E),(E)-2-[2-[(6-фенилпиrimидин-4-ил)метилоксииминометил]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E),(E)-2-[2-[(4-хлорфенил)метилоксииминометил]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты,

метиловый эфир (E)-2-[2-[6-(2-н-пропилфенокси)-1,3,5-триазин-4-илокси]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты и

метиловый эфир (E),(E)-2-[2-[(3-нитрофенил)метилоксииминометил]фенил]-3-метоксиакриловой кислоты;

(4) ингибиторы сукцинатдегидрогеназы, которые включают в себя, но не ограничены:

(a) фенфурам, фуркарбанил, циклафлурамид, фурмецилокс, сидвакс, метсульфовакс, пирокарбонид, оксикарбоксин, ширлан, мебенил (мепронил), беноданил, флутоланил (Moncut);

(b) производные нафталина, например тербинафин, нафтифин, бутенафин, 3-хлор-7-(2-аза-2,7,7-триметил-окт-3-ен-5-ин);

(c) сульфенамид, например дихлофлуганид, толилфлуганид, фолпет, флуорфолпет, каптан, каптофол;

(d) бензимидазол, например карбендазим, беномил, фуратиокарб, фуберидазол, тиофонатметил, тиабендазол или их соли;

(e) производные морфолина, например фенпропиоморф, фалиморф, диметоморф, додеморф, алдиморф, фенпропидин и их арилсульфонаты, такие, например, как соли *p*-толуолсульфокислоты и *p*-додецилфенилсульфокислоты;

(f) дитиокарбаматы, куфранеб, фербам, манкоппер, манкоцеб, манеб, метирам, тирам, зенеб, цирам;

(g) бензотиазол, например 2-меркаптобензотиазол;

(h) бензамид, например 2,6-дихлор-N-(4-трифторметилбензил)бензамид;

(i) соединения бора, например борная кислота, эфир борной кислоты, боракс;

(j) формальдегид и соединения, выделяющие формальдегид, например моно(поли)полуформал бензилового спирта, оксазолидин, гексагидро-S-триазин, N-метилолхлорацетамид, параформальдегид, нитропиридин, оксолиновая кислота, теклофталам;

(k) трис-N-(циклогексилдиазенийдиокси)алюминий, N-(циклогексилдиазенийдиокси)трибутилолово или K соли, бис-N-(циклогексилдиазенийдиокси)медь, N-метилизотиазолин-3-он, 5-хлор-N-метилизотиазолин-3-он, 4,5-дихлор-N-октилизотиазолин-3-он, N-октилизотиазолин-3-он, 4,5-триметилизотиазолинон, 4,5-бензоизотиазолинон, N-метилолхлорацетамид;

(l) альдегиды, например коричный альдегид, формальдегид, глутаровый альдегид, β -бромкоричный альдегид;

(m) тиоцианаты, например тиоцианатометилтиобензотиазол, метиленбистиоцианат и т.п.;

(n) четвертичные аммонийные соединения, например хлорид бензилдиметилтетрацетиламмония, хлорид бензилдиметилдодециламмония, хлорид дидецилдиметиламмония;

(o) производные иода, например дииодметил-*p*-толилсульфон, 3-иод-2-пропиниловый спирт, формал 4-хлорфенил-3-иодпропаргил, 3-бром-2,3-дииод-2-пропенилэтилкарбамат, 2,3,3-трииодаллиловый спирт, 3-бром-2,3-дииод-2-пропениловый спирт, 3-иод-2-пропинил-*n*-бутилкарбамат, 3-иод-2-пропинил-*n*-гексилкарбамат, 3-иод-2-пропинилциклогексилкарбамат, 3-иод-2-пропинилфенилкарбамат;

(p) производные фенола, например трибромфенол, тетрахлорфенол, 3-метил-4-хлорфенол, 3,5-диметил-4-хлорфенол, феноксиэтанол, дихлорофен, о-фенилфенол, м-фенилфенол, п-фенилфенол, 2-бензил-4-хлорфенол и их соли щелочных металлов и щелочно-земельных металлов;

(q) бактерицидные вещества, содержащие активированную галогенную группу, например хлорацетамид, бронопол, бронидокс, тектамер, например 2-бром-2-нитро-1,3-пропандиол, 2-бром-4'-гидроксиацетофенон, 2,2-дигром-3-нитрилопропионамид, 1,2-дигром-2,4-дицианобутан, β -бром- β -нитростирол;

(r) пиридин, например 1-гидрокси-2-пиридинтион (и их Na, Fe, Mn, Zn соли), тетрахлор-4-метилсульфонилпиридин, пираметанол, мепанипирим, дипиритион, 1-гидрокси-4-метил-6-(2,4,4-триметилпентил)-2(1H)-пиридин;

(s) мыла металлов, например нафталенат олова, нафталенат меди, нафталенат цинка, октоат олова, октоат меди, октоат цинка, 2-этилгексаноат олова, 2-этилгексаноат меди, 2-этилгексаноат цинка, олеат олова, олеат меди, олеат цинка, фосфат олова, фосфат меди, фосфат цинка, бензоат олова, бензоат меди и бензоат цинка;

(t) соли металлов, например гидроксикарбонат меди, бихромат натрия, бихромат калия, хромат ка-

лия, сульфат меди, хлорид меди, борат меди, фторосиликат цинка, фторосиликат меди и их смеси сфиксаторами;

(u) оксиды, например оксид трибутилолова, Cu_2O , CuO , ZnO ;

(v) диалкилдитиокарбаматы, например Na и Zn соль диалкилдитиокарбамата, тетраметилтиурамдисульфид, N -метилдитиокарбамат калия;

(w) нитрил, например 2,4,5,6-тетрахлоризофталодинитрил, динатриевая соль цианодитиоимидокарбамата;

(x) хинолины, например 8-гидроксихинолин и его соли;

(y) мукохлористо-водородная кислота, 5-гидрокси-2-(5Н)-фуранон;

(z) 4,5-дихлордитиазолинон, 4,5-бензодитиазолинон, 4,5-триметилендитиазолинон, 4,5-дихлор-(3Н)-1,2-дитиол-3-он, 3,5-диметилтетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-тион, N -(2-п-хлорбензоилэтил)гексаминийхлорид, N -гидроксиметил- N' -метилдитиокарбамат калия, хлорангидрид 2-оксо-2-(4-гидроксифенил)ацетогидроксимовую кислоту, фенил-(2-хлорциановинил)сульфон, фенил-(1,2-дихлор-2-циановинил)сульфон;

(aa) Ag -, Zn - или Cu -содержащие цеолиты, как таковые или включенные в полимеризующиеся соединения, или

(bb) смесями нескольких вышеупомянутых фунгицидов.

Гербициды, которые известны из литературных данных и которые могут быть упомянуты, которые могут сочетаться с соединениями формулы (I), являются, например, следующими активными соединениями (примечание: соединения или имеют общее название в соответствии с требованиями международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization (ISO) или названы с использованием химического названия, если оно согласуется с принятым номером кода):

ацетохлор; ацифлуорfen(-натрий); аклонифен; АКН 7088, а именно [[[1-[5-[2-хлор-4-(трифторметил)фенокси]-2-нитрофенил]-2-метоксизтилиден]амино]окси]уксусная кислота и её метиловый эфир; алахлор; аллоксидим(-натрий); аметрин; амикарбазон, амидохлор, амидосульфурон; амитрол; AMS, а именно сульфамат аммония; анилофос; азулам; атразин; азафенидин; азимсульфурон (DPX-A8947); азипротрин; барбан; BAS 516 H, а именно 5-фтор-2-фенил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он; бефлубатамид; беназолин(-этил); бенфлуранил; бенфуресат; бенсульфурон(-метил); бенсулид; бентгазон(-натрий); бензобициклон; бензофенап; бензофтор; бензоилпроп(-этил); бензиазурон; биалафос (билианафос); бифенокс; биспиребак(-натрий); бромацил; бромбутид; бромфеноксим; бромоксинил; бромурон; буминафос; бузоксинон; бутахлор; бутафенацил; бутамифос; бутенахлор; бутидазол; бутралин; бутроксидим; бутилат; кафенстрол (CH-900); карбетамид; карфентразон(-этил); калоксидим, CDAA, а именно 2-хлор-N,N-ди-2-пропенацетамид; CDEC, а именно 2-хлораллилдитиокарбамат; хлорметоксифен; хлорамбен; хлоразифоп(-бутил); хлорбромурон; хлорбуфам; хлорфенак; хлорфлуоренол(-метил); хлоридазон; хлоримурон(-этил); хлорнитрофен; хлортолурон; хлороксурон; хлорпрофам; хлорсульфурон; хлорталь(-диметил); хлортиамид; хлортолурон, кинидон(-метил или -этил), кинметилин; киносульфурон; клетодим; клефоксидим, клодинафоп и его сложноэфирные производные (например, клодинафоп(-пропаргил)); кломазон; кломепроп; клопроксидим; клопирадил; клопирасульфурон(-метил); клорансулам(-метил); кумилурон (JC 940); цианазин; циклоат; циклосульфамурон (AC 104); циклоксидим; циклурон; кигалогенфоп и его сложноэфирные производные (например, бутиловый эфир, DEH-112); киперквит; кипрацин; кипразол; даймурон; 2,4-D; 2,4-DB; далапон; дазомет; десмедирам; десметрин; диаллат; дикамба; дихлробенил; дихлорпроп(-Р); диклофоп и его сложноэфирные производные, например диклофоп(-метил); диклозулам, дизататил(-этил); дифеноксурон; дифензокват; дифлуфеникан; дифлуфензопир; димефурон; димепиперат; диметахлор; диметаметрин; диметенамид (SAN-582H); диметенамид(-Р); диметазон, диметипин; димексифлам, диметрасульфурон, динитрамин; диносеб; динотерб; дифенамид; дипропергин; дикват; дитиопир; диурон; DNOC; элгиназин(-этил); EL 77, а именно 5-циано-1-(1,1-диметилэтил)-N-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид; эндотал; эпопродан, EPTC; эспрокарб; эталфуралин; этаметсульфурон(-метил); этидимурон; этиозин; этофумезат; этоксифен и его сложные эфиры, например этиловый эфир феноксапропа-Р и, NC-252, этоксисульфурон, этобензанид (HW 52); F5231, а именно N-[2-хлор-4-фтор-5-[4-(3-фторпропил)-4,5-дигидро-5-оксо-1Н-тетразол-1-ил]фенил]этансульфонамид; фенопроп; феноксан, феноксапроп и феноксапроп-Р и их сложные эфиры, например феноксапроп-Р-этил и этиловый эфир феноксапропа; феноксидим; фентразамид; фенурон; флампроп(-метил или -изопропил либо изопропил-L); флазсульфурон; флоразулам; флуазифоп и флуазифоп-Р и их сложные эфиры, например флуазифоп-бутил и флуазифоп-Р-бутил; флуазолат, флукарбазон(-натрий); флухлоралин; флуфенацет (FOE 5043), флуфенпир, флуметсулам; флуметурон; флумикролак(-пентил); флумиоксазин (S-482); флумипропин; флуометурон; фторхлоридон, фтордифен; фторгликофен(-этил); флупоксам (KNW-739); флупропацил (UBIC-4243); флупроанат, флупирсульфурон(-метил или -натрий); флуренол(-бутил); флуридон; флуорохлоридон; флуроксипир(-мептил); флурпримидол, флуртамон; флutiацет(-метил); флutiацет (также известный как флуфенацет); фомесафен; форамсульфон; фозамин; фурилазол (MON 13900), фурилоксифен; глуфозинат(-аммоний); глифозат(-изопропиламмоний); галогенсафен; галогенсульфурон(-метил) и его сложные эфиры (например, метиловый эфир, NC-319); галогенксифоп и его сложные эфиры; галогенксифоп-Р(=R-галогенксифоп) и его сложные эфиры; NC-252 (дифениловый

эфир), гексазинон; имазаметабенц(-метил); имазаметапир; имазамокс; импзапик, имазапир; имазаквин и такие соли, как соли аммония; имазетаметапир; имазетапир, имазосульфурон; инданофан; иодсульфурон-(метил)-(натрий), иоксенил; изокарбамид; изопропалин; изопротуруон; изоурон; изоксабен; изоксахлортол; изоксафлутол; изоксапирифоп; карбутилат; лактофен; ленацил; линуруон; MCPA; MCPB; мекопроп; мефенацет; мефлуидид; мезосульфурон(-метил); мезотрион; метам, метамифоп, метамитрон; метазахлор; метабензиазурон; метазол; метоксифенон; метилдимрон; метобензурон, метобромурон; (S)-метолахлор; метосулам (XRD 511); метоксурон; метрибуцин; метсульфуронметил; MK-616; молинат; моналид; монокарбамид дигидросульфат; монолинурон; монурон; MT 128, а именно 6-хлор-N-(3-хлор-2-пропенил)-5-метил-N-фенил-3-пиридазинамин; MK-5950; а именно N-[3-хлор-4-(1-метилэтил)фенил]-2-метиллпентанамид; напроанилид; напропамид; наптalam; NC 310, а именно 4-(2,4-дихлорбензоил)-1-метил-5-бензилоксиразол; небурон; никосульфурон; нипираклофен; нитралин; нитрофен; нитрофлурофен; норфлуразон; орбенкарб; оризалин; оксадиаргил (RP-020630); оксадиазон; оксасульфурон; оксазикломефон; оксифлуорен; паракват; пебулат; пеларгоновая кислота; пендиметалин; пеноксулам; пентанохлор, пентоксазон; перфлуидон; петоксамид, фенизопам; фенмединап; пиклорам; пиколинафен; пи-перофос; пирибутикарб; пирифенопбутил; претилахлор; примисульфурон(-метил); прокарбазон(-натрий); проциазин; продиамин; профлуазол, профлуралин; проглинацин(-этил); прометон; прометрин; пропаклор; пропанил; пропаквизафоп; пропазин; пропам; прописохлор; пропоксикарбазон(-натрий), пропизамид; просульфалин; просульфокарб; просульфурон (CGA-152005); принахлор; пираклонил, пирафлуфен(-этил); пиразолинат; пиразон; пирапузолсульфонат(-этил); пиразоксиfen; пирибензоксим; пирибутикарб; пиридафол; пиридат; пирифталид, пирамидобак(-метил); пиритиобак(-натрий) (КИH-2031); пиroxсолоп и его сложные эфиры (например, пропаргиловый эфир); квинклорак; квинмерак; квинокламин, квенофоп и его сложноэфирные производные; квизалофоп и квизалофоп-Р и их сложноэфирные производные, например квизалофопэтил; квизалофоп-Р-тефурил и -этил; ренридурон; римсульфурон (DPX-E 9636); S 275, а именно 2-[4-хлор-2-фтор-5-(2-пропенилокси)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол; секбуметон; сетоксидим; сидурон; симазин; симетрин; SN 106279, а именно 2-[[7-[2-хлор-4-(трифторметил)фенокси]-2-нафтalenил]окси]пропионовая кислота и её метиловый эфир; сулькотрион; сульфентразон (FMC-97285, F-6285); сульфазурон; сульфометурон(-метил); сульфосат (ICI-A0224); сульфосульфурон; TCA; тебутам (ГСР-5544); тебутиурон; тепралоксидим; тербацил; тербукарб; тербухлор; тербуметон; тербутилазин; тербутирин; TFH 450, а именно N,N-диэтил-3-[(2-этил-6-метилфенил)сульфонил]-1Н-1,2,4-триазол-1-карбоксамид; тенилхлор (NSK-850); тиафлуамид; тиазафлурон; тиазапир (Mon-13200); тиазимин (SN-24085); тифенсульфурон(-метил); тиобенкарб; тиокарбазил; траплоксидим; триаллат; трисульфурон; триазифлам; триазофенамид; трибенурон(-метил); 2,3,6-трихлорбензойная кислота (2,3,6-TBA), трихлорпир; тридифан; триэтазин; триоксисульфурон(-натрий), трифлуралин; трифлусульфурон и его сложные эфиры (например, метиловый эфир, DPX-66037); триметурон; тритосульфурон; цитодеf; вернолат; WL 110547, а именно 5-фенокси-1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-тетразол; UBN-509; D-489; LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KN-218; DPX-N8189; SC-0774; DOWCO-535; DK-8910; V-53482; PP-600; MBH-001; КИH-9201; ET-751; КИH-6127; КИH-2023 и КИH5996.

Соответствующие антидоты гербицидов включают в себя, но не ограничены,ベンксакор, клоквинтоцет, киометринил, кипросульфамид, дихлормид, дициклонон, диэтолат, фенхлоразол, фенхлорим, флуразол, флуксофеним, фурилазол, изоксадифен, мефенипир, мефенат, ангидрид нафтойной кислоты и оксабетринил.

Компоненты, которые могут быть использованы в качестве активных соединений согласно настоящему изобретению, в смешанных лекарственных формах, например известные активные соединения, которые являются ингибиторами, например ацетолактатсингтаза, ацетилкоэнзим-А-карбоксилаза, PS I, PS II, HPPDO, фитоенедесатураза, протопорфириногеноксидаза, глутаминсингтаза, участвуют в биосинтезе целлюлозы, 5-енолпиривилшикимат-3-фосфатсингтаза. Такие соединения, а также другие соединения, которые могут быть использованы, механизм действия которых в некоторой степени неизвестен или отличен, описаны, например, в Weed Research 26, 441-445 (1986) или "The Pesticide Manual", 12th Edition 2000 (ниже сокращено как "PM"), The British Crop Protection Council и the Royal Soc. of Chemistry (editors) и в литературных ссылках, цитированных в них.

Соединения формулы (I) могут быть введены в состав лекарственной формы различными способами в зависимости от преобладающих биологических и/или физико-химических параметров. Примерами возможных лекарственных форм, которые являются подходящими, являются смиаиваемые порошки (WP), водорастворимые порошки (SP), водорастворимые концентраты, эмульгируемые концентраты (EC), эмульсии (EW), например, эмульсии масло-в-воде и вода-в-масле, поддающиеся разбрзыванию растворы, концентраты супензии (SC), дисперсии на основе масла или воды, растворы, которые смешиваются с маслом, супензии капсул (CS), пылевидные препараты (DP), продукты для проправливания семян, гранулы для разбрзывания и внесения в почву, гранулы (GR) в форме микрогранул, гранулы для распыления, покрытые гранулы и поглощающие гранулы, диспергируемые в воде гранулы (WG), водорастворимые гранулы (SG), ULV лекарственные формы, микрокапсулы и воски.

Находящиеся в твёрдом состоянии формы соединений формулы (I) могут быть получены способами, известными в технике, например Byrn et al., "Solid-State Chemistry of Drugs", 2nd Edition, SSCI Inc.,

(1999); Glusker et al., "Crystal Structure Analysis - A Primer", 2nd Edition, Oxford University Press, (1985).

Упомянутые лекарственные формы могут быть получены как таковые, например, смешиванием активных соединений по меньшей мере с одним растворителем или разбавителем, эмульгатором, диспергирующим средством и/или связующим или закрепителем, водным репеллентом и необязательно одним или несколькими обезвоживающими веществами, УФ-стабилизатором, красителем, пигментом и другими производственными добавками.

Эти типы конкретных лекарственных форм в основном известны и описаны, например, в Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], vol. 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4th Edition 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3rd Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

Необходимые добавки к лекарственным формам, такие как инертные материалы, поверхностно-активные вещества, растворители и другие добавки также известны и описаны, например, в Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2nd Ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.V. Olphen, "Introduction Guide", 2nd Ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte" [Surface-active ethylene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], vol. 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4th Ed. 1986.

Смачивающиеся порошки представляют собой препараты, которые равномерно распределены в воде и которые наряду с соединениями формулы (I), также содержат ионные и/или неионные поверхностно-активные вещества (смачиватели, диспергирующие средства), например полиоксиэтилированные алкилфенолы, полиоксиэтилированные жирные спирты, полиоксиэтилированные жирные амины, сульфаты эфиров жирного спирта и полигликоля, алкансульфонаты или алкилбензолсульфонаты, лигносульфонат натрия, 2,2'-динафтилметан-6,6'-дисульфонат натрия, дибутилнафтилинсульфонат натрия или ещё олеоилметилтауринат натрия, а также разбавитель или инертное соединение. Чтобы получить смачивающиеся порошки, соединения формулы (I), например, тонко измельчают в обычных приборах, например молотковых мельницах, пескодувных мельницах и пневматических мельницах и смешивают с добавками к лекарственным формам как одновременно, так и после этого.

Эмульгируемые концентраты получают, например, растворением соединений формулы (I) в органическом растворителе, например бутаноле, циклогексаноне, диметилметилформамиде, ксилоле или также высококипящей ароматике либо углеводородах или их смесях при добавлении одного или нескольких ионных или неионных поверхностно-активных веществ (эмульгаторов). Эмульгаторы, которые могут быть использованы, представляют собой, например, кальциевые соли алкиларилсульфоновых кислот, таких как кальциевая соль додецилбензолсульфоната или неионные эмульгаторы, например полигликолевые эфиры жирных кислот, эфиры алкиларилполигликолей, полигликолевые эфиры жирных спиртов, конденсаты пропиленоксида/этиленоксида, алкилсодержащие полизифиры, сложные эфиры сорбитана, такие как эфиры сорбитана с жирными кислотами или эфиры полиоксиэтилена с сорбитаном, например эфиры полиоксиэтиленсорбитана с жирными кислотами.

Порошковидные препараты получают измельчением активного соединения вместе с тонко измельчёнными твердыми веществами, например тальком или природными глинами, например каолином, бентонитом или пирофиллитом либо диатомитовой землёй.

Концентраты суспензий могут быть на основе воды или масла. Они могут быть получены, например, влажным измельчением при помощи коммерчески доступных шаровых мельниц, если это целесообразно, с добавлением поверхностно-активных веществ, так, как они уже упоминались выше, например, в случае других типов лекарственных форм.

Эмульсии, например эмульсии масло-в-воде (EW), могут быть получены, например, при помощи мешалок, коллоидных мельниц и/или статических смесей при использовании органических растворителей и, если это целесообразно, поверхностно-активных веществ, так, как они уже упоминались выше, например, в случае других типов лекарственных форм.

Гранулы могут быть получены или распылением соединений формулы (I) на адсорбирующий гранулированный инертный материал или нанесением концентратов активных соединений на поверхность носителей, например песка, каолинитов или гранулированного инертного материала, при помощи связующих, например поливинилового спирта, полиакрилата натрия или в качестве альтернативы минеральных масел. Подходящие активные соединения могут быть также гранулированы способом, обычным для получения гранул удобрения, если это целесообразно, в смеси с удобрениями.

Диспергируемые в воде гранулы, как правило, получают обычными способами, такими как сушкой распылением, гранулированием в кипящем слое, дисковым гранулированием, смешиванием в высокоскоростных миксерах и экструзией в отсутствии твёрдого инертного материала. Для получения дисковых гранул, гранул в кипящем слое, экструдере и гранул, полученных распылением, см., например, способы в "Spray-Drying Handbook" 3rd ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Enriningeering 1967, p. 147 et seq.; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5th Ed., McGraw-Hill, New York, 1973, p. 8-57.

В целом, агрохимические препараты содержат соединения формулы (I) в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из приблизительно от 0,1 до приблизительно 99 мас.% и приблизительно от 0,1 до приблизительно 95 мас.%.

Концентрация соединений формулы (I) в смачивающихся порошках равна, например, от приблизительно 10 до приблизительно 90 мас.%, причём оставшиеся до 100 мас.% состоят из обычных компонентов лекарственной формы. В случае эмульгирующихся концентратов концентрация соединений формулы (I) может достигать диапазонов, выбранных из группы, состоящей из приблизительно от 1% до приблизительно 90% и приблизительно от 5% до приблизительно 80 мас.%. Лекарственные формы в виде порошковидного препарата обычно находятся в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из приблизительно от 1 до 30 мас.% соединений формулы (I) и приблизительно от 5 до приблизительно 20 мас.% соединений формулы (I). Распыляемые растворы находятся в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из приблизительно от 0,05 до приблизительно 80 мас.% соединений формулы (I) и приблизительно от 2 до приблизительно 50 мас.% соединений формулы (I). В случае диспергируемых в воде гранул содержание соединения формулы (I) частично зависит от того, в какой форме находятся соединения формулы (I): в жидкой или твёрдой форме и в какой форме находятся используемые при гранулировании вспомогательные средства, наполнители и т.п. Диспергируемые в воде гранулы, например, находятся в диапазоне, выбранном из группы, состоящей из приблизительно от 1 до приблизительно 95% и от приблизительно 10 до приблизительно 80 мас.%.

Кроме того, лекарственные формы упомянутых соединений формулы (I) содержат, если это целесообразно, адгезивы, увлажнятели, диспергирующие агенты, эмульгаторы, пенетранты, консервирующие агенты, антифризы, растворители, наполнители, носители, красители, пеногасители, ингибиторы парообразования, регуляторы pH и регуляторы вязкости, которые обычно применяются в каждом случае.

Смеси согласно настоящему изобретению могут быть внесены через почву или на стадии предвсходовой или послевсходовой обработки. Смеси согласно настоящему изобретению могут быть также внесены через листву. Смеси согласно настоящему изобретению могут быть использованы для обработки семян. Можно также вносить смеси согласно настоящему изобретению через ирригационную систему, например через воду для орошения.

Другие активные агенты для фармацевтического/ветеринарного применения

Дополнительные фармацевтически, пестицидально или ветеринарно активные ингредиенты, которые включают в себя, но не ограничены, средства для уничтожения паразитов, включающие в себя акарициды, противоглистные препараты, эндектоциды и инсектициды, могут быть также добавлены к композициям настоящего изобретения. Противопаразитарные вещества могут включать в себя как эктопаразитарные, так и эндопаразитарные агенты. Ветеринарные фармацевтические агенты хорошо известны в данной области техники (см., например, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) или The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)) и включают в себя, но не ограничены, акарбозу, малеат ацетромазина, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетазоламид натрия, уксусную кислоту, ацетогидроксамовую кислоту, ацетилцистеин, ацитретин, ацикловир, албендазол, албутеролсульфат, алфеналил HCl, аллопуринол, алпразолам, алтреногест, амантадин HCl, амикацинсульфат, аминокапроновую кислоту, аминопентамидгидросульфат, аминофиллин/теофиллин, амиодарон HCl, амитрацем, амитриптилил HCl, амлодипинбезилат, хлорид аммония, молибденат аммония, амоксиллин, клавуланат калия, амфотерицин В дезоксихолат, амфотерицин В, прикреплённый к липиду, ампициллин, ампролил HCl, антацид (перорально), антивенин, апоморфион HCl, апрамицинсульфат, аскорбиновую кислоту, аспарагиназу, аспирин, атенолол, атипамезол HCl, атракурийбезилат, атропинсульфат, аурнофин, ауротиоглюкозу, азаперон, азатиоприн, азитромицин, баклофен, барбитурат, беназеприл HCl, бетаметазон, бетанехолхорид, бисакодил, висмутсубсалцилат, блеомицинсульфат, болденонундекиленат, бромид, бромкриптинмезилат, буденозид, бупренорфин HCl, буспирон HCl, бусульфан, буторфанолтартрат, каберголин, кальцитонин лосося, кальцитрол, кальциевые соли, каптоприл, карбенициллининдиндил натрия, карбимазол, карбоплатин, карнитин, карпрофен, карведилол, кефадроксил, кефазолин натрия, кефиксим, кефоперазон натрия, кефотаксим натрия, динатриевую соль кефотетана, кефокситин натрия, кефподоксимпроксестил, кефтазидим, кефтиофур натрия, кефтиофур HCl, кефтиаксон натрия, кефалексин, кефалоспорин, кефаринин, древесный уголь (активированный), хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордиазепоксид, хлордиазепоксид +/-клидинийбромид, хлортиазид, хлорфенирамин-малеат, хлорпромазин HCl, хлорпропамид, хлортетрациклин, хорионгонадотропин (HCG), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатин, соль лимонной кислоты, кларитромицин, клемастинфумарат, кленбутерол HCl, клиндамицин, клофазимин, кломипрамин HCl, клоназепам, клонидин, клопротестол натрия, динатриевую соль клоразепата, клорсулон, клоксациллин, кодеинфосфат, колцихин, кортикотропин (АСТН), косинтропин, циклофосфамид, циклоспорин, кипрогептадин HCl, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин/актиномицин D, далтепарин натрия, даназол, дантролен натрия, дапсон, декоквинат, дефероксаминмезилат, деракоксиф, деслорелинацетат, десмопрессинацетат, дезоксикортикостеронпиват, детомидин HCl, дексаметазон, декспантенол, дексраазоксан, дексстран, диазепам, диазоксид (перорально), дихлорфенамид, дихлорвос, диклофенак натрия, диклоксалин, диэтилкарбамазинцитрат, диэтилсильбестрол (DES), дифлоксацин HCl, дигоксин, дигидротачистерол (DHT), дилтиазем HCl, димен-

гидринат, димекаптол/BAL, диметилсульфоксид, динопрострометамин дифенилгидрамин HCl, дизопирамидфосфат, добутамин HCl, докузат/DSS, долазетронмезилат, домперидон, допамин HCl, дормектин, доксапрам HCl, доксепин HCl, доксорубицин HCl, доксициклин, динатриевая соль эдетата кальция, кальциевая соль EDTA, едрофонийхлорид, енаприл/енаприлат, еноксапарин натрия, енрофлоксазин, эфедринсульфат, эpineфрин, эпоэтин/эритропоэтин, эприномектин, эпсиспрантель, эритромицин, эсмолол HCl, эстрадиолкипионат, этакриновую кислоту/этакринат натрия, этанол (спирт), этидронат натрия, этодолак, этомидат, агент эфтаназии/пентобарбитал, фамотидин, жирную кислоту (незаменимая/омега), фелбамат, фенбендазол, фентанил, сульфат двухвалентного железа, филграстим, финастерида, фипронил, флорфеникол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизонацетат, флумазенил, флуметазон, флуниксинмеглумин, флуфторурацил (5-FU), флюксетин, флутиказонпропионат, флуоксаминмалеат, фомепизол (4-MP), фуразолидон, фуросемид, габапентин, гемцитабин HCl, гентамицинсульфат, глими-пирид, глипизид, глюкагон, глюокортикоидный агент, глюкозамин/хондроитинсульфат, глутамин, глибурид, глицерин (перорально), гликопирролат, гонадорелин, грисцеофульвин, гуайфенесин, галогентан, глутамер-200 гемоглобин (Оксигемоглобин®), гепарин, животный крахмал, гиалуронат натрия, гидразолин HCl, гидрохлортиазид, гидрокодонбигартрат, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксимочевину, гидроксизин, ифосфамид, имидаклоприда, имидокарбдипропинат, импенем-киластатин натрия, имипрамин, инамрионлактат, инсулин, альфа-2а интерферон (рекомбинантного человека), иодид (натрий/калий), ипекакуану (сироп), иподат натрия, декстран железа, изофуран, изопротеренол HCl, изотретиноин, изоксуртин HCl, итраконазол, ивермектин, каолин/пектин, кетамин HCl, кетоконазол, кетопрофен, кеторолактрометамин, лактулозу, леупролиа, левамизол, леветирацетам, левотироксин натрия, лидокаин HCl, линкомицин HCl, лиотиронин натрия, лизиноприл, ломустин (CCNU), луфенурон, лизин, магний, маннит, марбофлоксацин, мехлортамин HCl, меклицин HCl, меклофенамовую кислоту, медетомидин HCl, среднечепные триглицериды, медроксипрогестеронацетат, мегестролацетат, меларсомин, мелатонин, мелоксикан, мелфалан, меперидин HCl, меркаптопурин, меропенем, метформин HCl, метадон HCl, метазоламид, метенаминманделат/гиппурат, метимазол, метионин, метокарбамол, метогекситал натрия, метотрексат, метоксифлуран, метиленовый голубой, метифенидат, метилпреднизолон, метоклопрамид HCl, метопролол, метронидаксол, мексилетин HCl, миболерлон, мидазол HCl, милбемициноксим, минеральное масло, миноциклин HCl, мизопростол, митотан, митоксантрон HCl, морантелтират, морфинсульфат, моксидектин, налоксон HCl, мандролонондеканоат, напроксен, агонист анальгетиков наркотика (опиата), неомицинсульфат, неостигмин, ниацинамид, нитазоксанид, нитенпирам, нитрофурантоин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, низатидин, новобиоцин натрия, нистатин, октреотидацетат, олсалазин натрия, омепрозол, ондансетрон, опиат противодиарейный, орбифлоксазин, оксациллин натрия, оксазепам, оксфендазол, оксибутинхлорид, оксиморфон HCl, окситетрациклин, окситоцин, динатриевую соль памидронаата, панкрептиазу, панкуронийбромид, парамомицинсульфат, парозетин HCl, пеницилламин, пенициллин общей информации, пенициллин G, калиевую соль пенициллина V, пентазоцин, пентобарбитал натрия, пентозанполисульфат натрия, пентоксифиллин, перголидмезилат, фенобарбитал, феноксибензамиин HCl, фенилбутазон, фенилэпирин HCl, фенилпропаноламин HCl, фенитоин натрия, феромон, парентеральный фосфат, фитонадион/витамин K-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин HCl, пироксики, полисульфированный гликозаминоглюкан, поназурил, хлорид калия, пралидоксимхлорид, празиквантель, празозин HCl, преднизолон/преднизон, примидон, прокаинамид HCl, прокарбазин HCl, прохлорпразин, пропантелинбромид, пропионибактерийную акнеформную инъекцию, пропофол, пропранолол HCl, протаминсульфат, псевдоэфедрин HCl, гидрофильный мукиллоид псилия, пирантилпамоат, пиридостигминбромид, пириламинмалеат, пираметамин, квинакрин HCl, квинидин, ранитидин HCl, рифампин, S-аденозилметионин (SAMe), салин/гиперосмотическое слабительное средство; селамектин, селегилин HCl/I-депренил, сертрапалин HCl, севеламер HCl, севофлуран, силимарин/расторопшу, бикарбонат натрия, полистиролсульфонат натрия, стибоглюконат натрия, сульфат натрия, тиосульфат натрия, соматотропин, сotalол HCl, спектиномицин HCl, спиронолактон, станозололом, стрептокиназу, стрептозокин, сукцим-мер, сукцинилхолинхлорид, сукральфат, сульфентанилцитрат, сульфахлорпиридазин натрия, сульфадиазин/триметроприм, сульфаметоксазол/триметроприм, сульфадиментоксин, сульфадиментоксин/орметоприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербинафлин HCl, тербуталинсульфат, тестостерон, тетрациклин HCl, тиабендазол, тиацетарсамид натрия, тиамин HCl, тиогуанин, тиопенталь натрия, тиотеп, тиротропин, тиамулин, динатриевую соль тикарцилина, тильтамин HCl/золпзепам HCl, тилмоксин, тиопронин, тобрамицинсульфат, токайнид HCl, толазолин HCl, тельфенамовую кислоту, топирамат, трамадол HCl, тримкилононацетонид, триентин HCl, трилостан, тримепраксантаррат/преднизолон, трипленнамин HCl, тилозин, урдосил, вальпроевую кислоту, ванадий, ванкомицин HCl, вазопрессин, векуорнийбромид, верапамил HCl, винбластинасульфат, винкристинасульфат, витамин Е/селен, варфарин натрия, ксилазин HCl, йохимбин HCl, зафирлукаст, зидовудин (AZT), ацетат цинка/сульфат цинка, зонисамид и их смеси.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения другие производные арилпиразола, например фенилпиразолы, как описано выше в разделе "Уровень техники" (например, фипронил, пирипрол), известны в данной области техники и пригодны для соединения с производными арилоазол-2-илицианоэтиламина настоящего изобретения. Примеры таких производных арилоазола включают в себя,

но не ограничены теми, которые описаны в патентах США № 6001384; 6010710; 6083519; 6096329; 6174540; 6685954 и 6998131, каждый из которых принадлежит Merial, Ltd., Duluth, GA.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения нодулиспорная кислота и её производные (класс известных акарицидных, противогельминтных, противопаразитарных и инсектицидных агентов) могут быть добавлены к композициям настоящего изобретения. Эти соединения применяют для лечения или предотвращения инфекций у человека и животных и описаны, например, в патентах США № 5399582, 5962499, 6221894 и 6399786. Композиция может включать в себя один или несколько производных нодулиспорной кислоты в данной области техники, в том числе все стереоизомеры, например, те, которые описаны в литературе, цитированной выше.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения один или несколько макроциклических лактонов, которые выступают в качестве акарицидных, противогельминтных и инсектицидных агентов, могут быть добавлены к композициям настоящего изобретения.

Макроциклические лактоны также включают в себя, но не ограничены, авермектин, например абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин и милбемицины, например милбемектин, милбемицин D, моксидектин и немадектин. Также включены 5-оксо- и 5-оксимопроизводные указанных авермектинов и милбемектинов. Примеры комбинаций арилпиразольных соединений с макроциклическими лактонами включают в себя, но не ограничены теми, которые описаны в патентах США № 6426333; 6482425; 6962713 и 6998131 - каждый из которых принадлежит Merial, Ltd., Duluth, G.A.

Производные макроциклических лактонов известны в данной области техники и могут быть получены в промышленном масштабе или синтетическими способами, известными в данной области техники. Даётся упоминание на широко доступную техническую и коммерческую литературу. Для авермектинов, ивермектина и абамектина можно сослаться, например, на работу "Ivermectin and Abamectin", 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag, "Macrocylic Lactones in Antiparasitic Therapy", 2002, by J. Vercruyse и R.S. Rew, опубликованном CABI Publishing или Albers-Schönberg et al. (1981) "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc, 103, 4216-4221. Для дорамектина можно обратиться за справкой к "Veterinary Parasitology", vol. 49, № 1, July, 1993, 5-15. Для милбемицина можно сослаться в частности на Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, патенты США № 4134973 и EP 0677054.

Макроциклические лактоны являются либо природными продуктами, либо они являются их полусинтетическими производными. Структуры авермектинов и милбемицинов тесно связаны, например, совместным использованием комплекса 16-членного цикла макроциклического лактона; в милбемицинах отсутствует гликозидный фрагмент авермектинов. Природные продукты авермектины раскрыты в патенте США № 4310519 Albers-Schönberg et al. и производные 22,23-дигидроавермектина раскрыты в Chabala et al. патенте США № 4199569. Следует также упомянуть Kitano, патент США № 4468390, Beuvry et al., патент США № 5824653, EP 0007812 A1, описание патента U.K. 1390336, EP 0002916 и, в частности, патент Новой Зеландии (Ancare) № 237086. Встречающиеся в природе милбемицины описаны в Aoki et al., патенте США № 3950360, а также в различных ссылках, цитированных в "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описан в "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, № 4, p. 263-286, (2003). Полусинтетические производные этих классов соединений хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в патенте США № 5077308, патенте США № 4859657, патенте США № 4963582, патенте США № 4855317, патенте США № 4871719, патенте США № 4874749, патенте США № 4427663, патенте США № 4310519, патенте США № 4199569, патенте США № 5055596, патенте США № 4973711, патенте США № 4978677, патенте США № 4920148 и EP 0667054.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения класса акарицидов или инсектицидов, известных как регуляторы роста (IGRs), могут быть также добавлены к композициям настоящего изобретения. Соединения, принадлежащие к этой группе, хорошо известны практикующим специалистам и представляют собой широкий спектр соединений различных химических классов. Действие всех таких соединений состоит в противодействии развитию или росту насекомых-вредителей. Регуляторы роста насекомых описаны, например, в патенте США № 3748356; патенте США № 3818047; патенте США № 4225598; патенте США № 4798837; патенте США № 4751225, EP 0179022 или U.K. 2140010, а также патентах США № 6096329 и 6685954 (оба принадлежат Merial Ltd., Duluth, GA). Примеры IGRs, подходящие для применения, включают в себя, но не ограничены, метопрен, пирипроксиfen, гидропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон, новалурон, пиретроиды, формамидины и 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенилмочевину.

Антигельминтное средство, которое можно совместить с соединением настоящего изобретения для получения композиции, может относиться к производным бензодисульфонамида, которые включают в себя, но не ограничены, клорсулон; или противоцестодным агентам, которые включают в себя, но не ограничены, празиквантель, пирантель или морантель.

Антипаразитный агент, который можно совместить с соединением настоящего изобретения для по-

лучения композиции, может относиться к биологически активным пептидам или белкам, включающим в себя, но не ограниченным, депсипептиды, действие которых состоит в осуществлении нервномышечного контакта стимулированием пресинаптических рецепторов, относящихся к семейству секретиновых рецепторов, приводящих к параличу и смерти паразитов. В одном из вариантов осуществления депсипептида депсипептид представляет собой эмодепсид.

Инсектицидный агент, который можно совместить с соединением настоящего изобретения для получения композиции, может относиться к спиносину (например, спиносаду) или к замещенным производным пиридилиметила, например имидаклоприду. Агенты этого класса описаны выше, например, в патенте США № 4742060 или в ЕР 0892060. Практикующему специалисту в пределах уровня компетентности следовало бы решить, какое индивидуальное соединение может быть использовано для лечения конкретной инфекции насекомого. Для эндопаразитов средства для уничтожения паразитов, которые можно совместить, включают в себя, но не ограничены, пирантель, морантель, бензимидазол (в том числе альбендазол, камбендазол, тиабендазол, фенбендазол, фебантель, оксфендазол, оксибендазол, триклабендазол, мебендазол и нетобимин), левамизол, клозантель, ратофоксанид, нитроксинил, дизофенол и папрахерквамид. Для эктопаразитов инсектициды, которые можно совместить, также включают в себя, но не ограничены, пиретроиды, органофосфаты и неоникотиноид, например имидаклопид, а также такие соединения, как метафлумизон, амитрацем и антагонисты рецептора рианодина.

Когда это целесообразно, антигельминтный, антипаразитный и инсектицидный агент может быть также выбран из группы соединений, описанных выше в качестве подходящих для агрохимического применения.

В большинстве случаев дополнительный пестицидный агент включают в дозе от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мкг. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения дополнительный пестицидный агент включают в дозе от приблизительно 1 до приблизительно 10 мкг. В другом варианте осуществления настоящего изобретения дополнительный пестицидный агент включает в дозе от приблизительно 5 до приблизительно 200 мкг/кг массы животного. В ещё одном варианте осуществления настоящего изобретения дополнительный пестицидный агент включают в дозе от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мкг/кг массы животного. В ещё одном варианте осуществления настоящего изобретения дополнительный пестицидный агент включают в дозе от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мкг/кг.

Соотношения по массе производного арилоазол-2-илцианоэтиламина и дополнительного пестицидного агента находятся, например, в диапазоне от приблизительно 5/1 до приблизительно 10000/1. Однако специалист среднего уровня способен выбрать подходящее соотношение производного арилоазол-2-илцианоэтиламина и дополнительного пестицидного агента для предполагаемого хозяина и его применения.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ получения производных арилоазол-2-илцианоэтиламина настоящего изобретения.

Примеры

Все температуры приведены в градусах Цельсия; комнатная температура означает диапазон от 20 до 25°C. Реагенты приобретены из источников коммерческой информации или получены с использованием процедур, описанных в литературе.

DCM (ДХМ)=дихлорметан

THF (ТГФ)=тетрагидрофуран

MeOH=метанол

EtOH (ЭОН)=этанол

EA (ЭА)=этилацетат

DMF (ДМФ)=диметилформамид

AcOH (УК)=уксусная кислота

TFA (ТФУ)=трифтормуксусная кислота

TEA (ТЭА)=триэтиламин

DIEA (ДИЭА)=диизопропилэтиламин

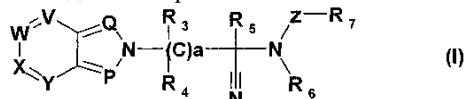
Спектры протонного и фторного магнитного резонанса (соответственно ¹H ЯМР и ¹⁹F ЯМР) регистрируют на спектрометре Varian INOVA ЯМР [400 МГц (1H) или 500 МГц (1H) и 377 МГц (¹⁹F)]. Все спектры снимают в указанных выше растворителях. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно тетраметилсилана (TMS), отнесённые к остаточному пику протона соответствующего растворителя для ¹H ЯМР. Константы протон-протонного расщепления приведены в Герцах (Гц).

ЖХ-МС спектры получают либо при использовании прибора ThermoFinnigan QA MS ESI, при использовании Phenomenex Aqua 5-микронной C18 125A 50×4.60 мм колонки и линейного градиента от 55% метанол:1% ацетонитрил в воде до 100% метанола в течение 3 мин. 100% метанол удерживается в течение 2 мин. В качестве альтернативы ЖХ-МСспектры получают либо при использовании Agilent 1200SL ВЭЭС, снабжённого 6130 масс-спектрометром, работающим при ионизации электроспреем (ЭС); хроматографические данные получены при использовании колонки Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3,0×30

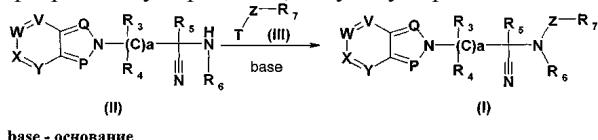
мм, размер частиц 2,2 мкм и водно-метанольного градиента от 15 до 95% метанола в течение 2,2 мин при скорости потока, равной 1,5 мл/мин; удерживание при 95% метанола применяют в конце градиента в течение 0,8 мин; обе мобильные фазы как вода, так и метанол содержат 0,1% муравьиной кислоты.

Основные синтетические процедуры

Соединения формулы (I) могут быть получены при использовании или применении известных способов (т.е. способов, использованных до сих пор или описанных в химической литературе)



Например, соединения формулы (I) могут быть получены способом, в котором соединение (II) реагирует с соединением (III), где R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , P , Q , V , W , X , Y , z и T являются группами, которые определены выше для соединений формулы (I), и T является уходящей группой, например атомом галогена, метансульфонилом, трифторметансульфонилом, толуолсульфонилом и т.п.



Реакцию обычно проводят в растворителе в присутствии основания.

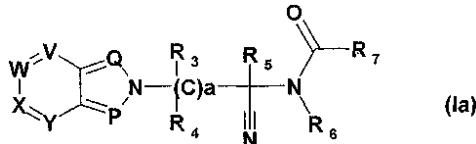
Основания, которые используют в этой реакции, включают в себя, но не ограничены, неорганические основания, например карбонат натрия, карбонат калия и т.п., органические основания, например диметиламинопиридин, триэтиламин, дизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло-[5.4.0]-7-ундекен и т.п.

Растворители, которые используют в этой реакции, включают в себя, но не ограничены, простые эфиры, например диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.п., галогенированные углеводороды, например метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п.

Температура реакции обычно находится в диапазоне от -78 до -150°C, предпочтительно в диапазоне от -20 до -80°C, и время реакции обычно находится в диапазоне 1-72 ч.

После завершения реакции соединения формулы (I) могут быть выделены использованием обычных способов, например добавлением воды к реакционной смеси, экстракцией органическим растворителем, концентрированием экстракта и т.п. Выделенное соединение формулы (I) может быть очищено такими способами, как хроматография, перекристаллизация и т.п., если это необходимо.

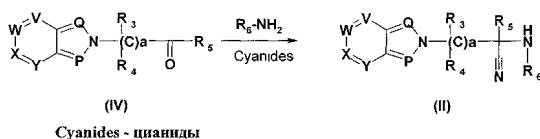
Соединения формулы (Ia) могут быть получены при использовании или применении известных способов образования амидов (т.е. способов, использованных до сих пор или описанных в химической литературе)



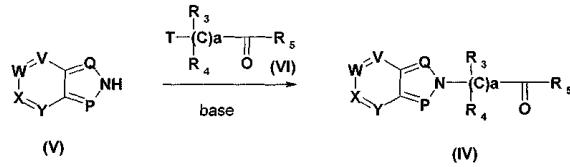
Много процедур доступно для образования амидной связи между аминопроизводными, например производными α -аминонитрила формулы (II) и карбоновой кислотой с использованием конденсирующих агентов. Разработаны процедуры с использованием таких реагентов, как карбодиимииды в качестве конденсирующих агентов для образования амидов. Такие карбодиимииды включают в себя, например, дихлорогексилкарбодиимид (DCC), дизопропилкарбодиимид (DIC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDC) и т.п. Также используют катализаторы, например 1-гидроксибензотриазол (HOBT) и его производные. Краткое изложение таких способов можно найти в "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, VCH Publishers (1989) p. 972-972. Общее представление о таких превращениях также доступно из "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pp 1431-1434.

Другой общей реакцией для получения амидов является взаимодействие галогенидангидридов с аминами. Такое превращение хорошо известно специалистам в данной области техники, и обзор таких реакций доступен из "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), p. 1427-1429.

Производные α -аминонитрила формулы (II) могут быть получены при взаимодействии карбонильных соединений общей формулы (IV) с подходящим источником цианида, например цианидом натрия, цианидом калия, триметилсилицианидом и т.п., с аминами общей формулы R_6-NH_2 , например аммиаком, метиламином и т.п. и обычно в присутствии аммонийной соли, например, хлорида аммония и т.п. Специалистам в данной области техники известна эта реакция как синтез Стрекера (см., например, p.1391 в "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers (2007)).



Карбонильные соединения формулы (IV) могут быть получены при взаимодействии NH-арилоацетала общей формулы (V) с соединением общей формулы (VI), в котором $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, P, Q, V, W, X, Y, a, m$ и n являются группами, которые определены выше для соединений формулы (I), и T является уходящей группой, например атомом галогена, метансульфонилом, трифторметансульфонилом, толуолсульфонилом и т.п.



Реакцию обычно проводят в растворителе в присутствии основания.

Основания, которые используют в этой реакции, включают в себя, например, но не ограничены, неорганические основания, например карбонат натрия, карбонат калия и т.п., органические основания, например диметиламинопиридин, триэтиламин, дизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен и т.п.

Растворители, которые используют в этой реакции, включают в себя, например, но не ограничены, ацетон, простые эфиры, например диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.п., галогенированные углеводороды, например метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п.

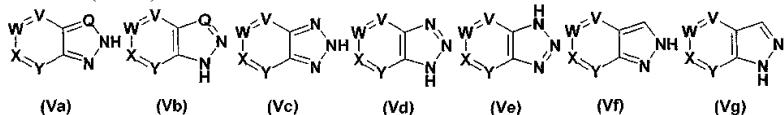
Температура реакции обычно находится в диапазоне от -78 до -150°C, предпочтительно в диапазоне от -20 до -80°C, и время реакции обычно находится в диапазоне 1-72 ч.

После завершения реакции соединения формулы (IV) могут быть выделены использованием обычных способов, например добавлением воды к реакционной смеси, экстракцией органическим растворителем, концентрированием экстракта и т.п.

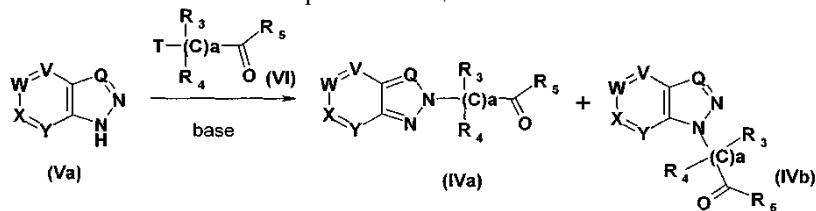
Выделенное соединение формулы (IV) может быть очищено такими способами, как хроматография, перекристаллизация и т.п., если это необходимо.

2H-NH-арилоацеталы формулы (Va), (формула (V) при $P=N$) обычно представляют в виде их таутомерной структуры 1H-NH-арилоацетала (Vb). В частности, 2H-бензотриазол формулы (Vc) и 2H-индазол формулы (Ve) обычно представляют в виде их альтернативных таутомерных форм, соответственно, 1H-бензотриазола формул (Vd) или (Ve) и 1H-индазола формулы (Vg).

Дискуссию о таутомерии гетероциклов можно найти в "The Tautomerism of Heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry Supplement 1", eds. José Eltrero, Claude Marzin, Alan R. Katritzky and Paolo Linda, Academic Press Publishers (1976).



При получении карбонильных соединений формулы (IVa) взаимодействием 1H-NH-арилоацетала общей формулы (Va) с соединением общей формулы (VI) также получают региоизомерные карбонильные соединения формулы (IVb). Они могут быть отделены от требуемых карбонильных соединений формулы (IVa) стандартным способом очистки, известным специалистам в данной области техники, но не ограничены жидкостной хроматографией при использовании обычной фазовой или обращенно фазовой хроматографией на колонках из силикагеля или кристаллизацией.



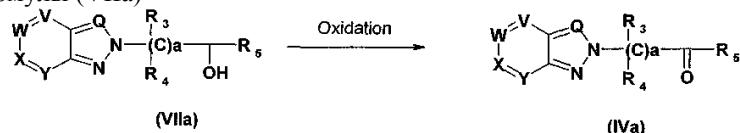
Те производные 1H-NH-арилоацетала общей формулы (Va), которые не являются коммерчески доступными, могут быть получены при использовании или применении известных способов (т.е. способов, использованных до сих пор или описанных в химической литературе).

Например, общий способ получения 1H-бензотриазола формулы (Vd) или (Ve), где $R_1, R_2, V, W, X, Y, Z, m$ и n являются группами, которые определены выше для соединений формулы (I), может быть найден в Organic Synthesis, Coll. vol. 3, p. 106 (1955) в Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 22, (1985), p.

1165-1167. Галогенирование 1Н-бензотриазола формулы (Vd) или (Ve) может быть проведено при использовании процедур, описанных в литературе, например, тех, которые описаны R. H. Wiley and K. F. Hunsung в *Journal of the American Chemical Society*, (1957), патент 4395-4400 и K. Kopańska et al. в *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, volume 13 (2005) page 3601 и в *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, volume 12 (2004), p. 2617-2624.

Общий способ получения 1Н-индазола формулы (Vg), где R₁, R₂, V, W, X, Y, m и n являются группами, которые определены выше для соединений формулы (I), описаны в литературе R.A. Bartsch и Il-Woo Yang в *Journal of Heterocyclic Chemistry*, volume 21, (1984), p. 1063-1164 и недавно группой Valérie Collot и Sylvain Rault в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 11 (2001), p. 1153-1156 vol. 17 (2007), p. 3177-3180.

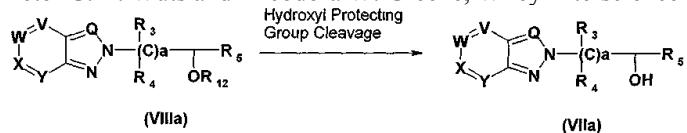
В одном из вариантов настоящего изобретения карбонильные соединения формулы (IVa), где Q представляет собой алcoxиметилен (Q=C-OR₁₃) или метилен (Q=CH), образуются окислением спиртовых соединений формулы (VIIa)



Oxidation – окисление

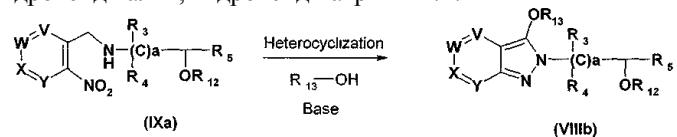
Такие превращения хорошо известны специалистам в данной области техники, краткое описание таких способов можно найти в "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, p. 604-614. Например, они могут быть реализованы при помощи реагентов на основе диметилсульфоксида, например, реакцией оксалилхлорида с диметилсульфоксидом при низкой температуре, специалистам в данной области техники она известна как окисление по Сверну. Они могут также быть реализованы при помощи нитроксильного радикала, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксильного свободного радикала (TEMPO), и подобных реагентов и при помощи гипервалентных йодных реагентов, т.е. так называемого Десс-Мартин периодинан реагента (см., например, p. 1715-1728, "Oxidation or Dehydrogenation of Alcohols to Aldehydes and Ketones" в "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers (2007)). Растворители, используемые в реакции, включают в себя, но не ограничены, простые эфиры, например диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.п., галогенированные углеводороды, например метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п. Температура реакции обычно находится в диапазоне от -78 до -150°C, предпочтительно в диапазоне от -78 до -50°C, и время реакции обычно находится в диапазоне 1-72 ч.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения производные свободного спирта формулы (VIIa), в которых Q представляет собой алcoxиметилен (Q=C-OR₁₃) или метилен (Q=CH), образуются при отщеплении защитной группы от соответствующего защищенного производного спирта формулы (VIIIa), где R₁₂ представляет собой защищенную гидроксильную группу. Защищенные гидроксильные группы, используемые в реакции, включают в себя, но не ограничены, простые эфиры, например п-метоксибензиловый эфир и силиловый эфир, например трет-бутилдиметилсилановый эфир (см., например, "Protection for the hydroxyl group" p. 16-299 in "Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition)", eds. Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers (2007)).



Hydroxyl Protecting Group Cleavage – Снятие защиты с гидроксигруппы

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (VIIIb) образуются при взаимодействии соединений формулы (IXa) со спиртом формулы R₁₃-OH и основания, такого как, но не ограниченного, гидроксид калия, гидроксид натрия и т.п.

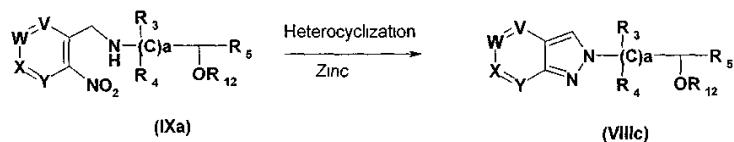


Heterocyclization – Гетероциклизация; Base - основание

Синтез 3-алкокси-2-замещенных 2Н-индазолов описан в химической литературе, например, в *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71, 2687-2689 ("N,N-Bond-Forming Heterocyclization: Synthesis of 3-Alkoxy-2H-indazoles" by A.D. Mills, M.Z. Nazer, M.J. Haddadin and M.J. Kurth) and in *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2007, 9, 171-177 ("Synthesis of a Library of 2-Alkyl-3-alkyloxy-2H-indazole-6-carboxamides" by A.D. Mills, P. Maloney, E. Hassanein, M.J. Haddadin and M.J. Kurth). Однако ни одна из предыдущих публикаций не описывает синтеза соединений формулы (VIIIb).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (VIIIc) образуют-

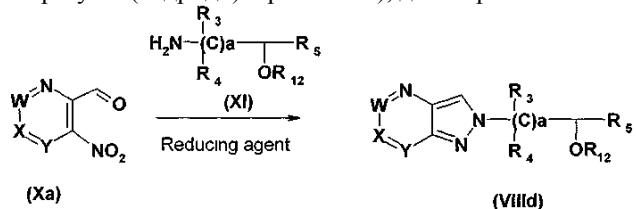
ся при гетероциклизации соединений формулы (IXa) при их взаимодействии с восстановителем, например цинком.



Heterocyclization – Гетероциклизация: Zinc - ник

Синтез 2-замещённых 2Н-индазолов из производных 2-нитробензиламинов описан в химической литературе, например в Synlett, 2007, 16, 2509-2512 ("A Novel and Efficient Synthesis of 2-Aryl-2H-indazoles via SnCl_2 -Mediated Cyclization of 2-Nitrobenzylamines" by Da-Qing Shi et al.), в Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1973, 3, 319-324 ("Pyrazolopyridines. Part II. Preparation of 3-Substituted 2-Aryl-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridines. Acid-catalysed Cyclisation of 2-Arylamino-methyl-3-nitropyridin" by H.E. Foster and J. Hurst) и в Tetrahedron, 1998, 54, 3197-3206 ("2-Substituted Indazoles from Electrogenerated Ortho-nitrosobenzylamines" by B.A. Frontana-Uribe and C. Moinet). Однако ни одна из предыдущих публикаций не описывает синтез соединений формулы (VIIIc).

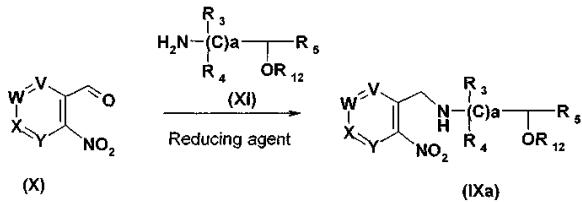
В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (VIII d) образуются при взаимодействии альдегидов формулы (X a) с соединениями формулы (XI) в присутствии восстановителя, например, но не ограничено, цианоборгидрид натрия, боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия, L-селектрид® (три-втор-бутил(гидридо)борат лития), декаборан и т.п.



Reducing agent - Восстановитель

Растворители, которые используются в этой реакции, включают в себя, например, но не ограничены, простые эфиры, например диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.п., галогенированные углеводороды, например метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п. Температура реакции обычно находится в диапазоне от -78 до -150°C, предпочтительно в диапазоне от 0 до -80°C, и время реакции обычно находится в диапазоне 1-72 ч.

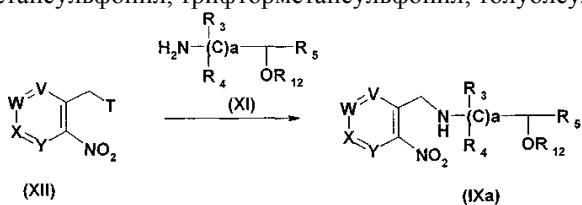
Соединения формулы (IXa) могут быть получены при взаимодействии альдегидов формулы (X) с соединениями формулы (XI) и восстановителями, например, но не ограниченными, цианоборгидрид натрия, боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия, L-селектрид® (три-втор-бутил(гидридо)борат лития), декаборан и т.п.



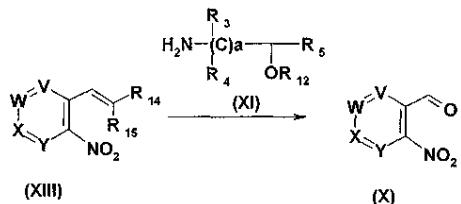
Reducing agent - Восстановитель

Такие превращения хорошо известны специалистам в данной области техники и известны как восстановительное аминирование, краткое описание таких способов можно найти в "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers (1989), R.C. Larock, p. 421-425. Растворители, которые используют в этой реакции, включают в себя, например, но не ограничены, простые эфиры, например диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и т.п., галогенированные углеводороды, например метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п. Температура реакции обычно находится в диапазоне от -78 до -150°C, предпочтительно в диапазоне от 0 до -80°C, и время реакции обычно находится в диапазоне 1-72 ч.

В качестве альтернативы соединения формулы (IXa) могут быть получены при взаимодействии соединений формулы (XI) с соединениями формулы (XII), где Т представляет собой уходящую группу, например атом галогена, метансульфонил, трифторметансульфонил, толуолсульфонил и т.д.

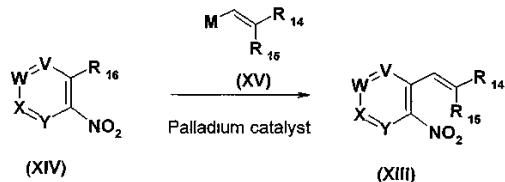


Когда альдегиды формулы (IXa) коммерчески недоступны, они могут быть получены окислительным отщеплением алkenового остатка соединений формулы (XIII), где R_{14} и R_{15} независимо выбраны из C_1 - C_4 -алкилкарбонила и C_1 - C_4 -алкила.



Такие превращения хорошо известны специалистам в данной области техники и могут быть осуществлены, например, с участием озона, перманганата калия и метапериодата натрия. Этот способ может быть осуществлён необязательно в растворителе, например метиленхлориде, дизтиловом эфире, хлороформе и обычно при температурах в диапазоне от приблизительно -100 до приблизительно 100°C. Краткое изложение таких способов можно найти в "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, VCH Publishers (1989) p. 595, 596.

Производные алkenов формулы (XIII), в которой R_{14} и R_{15} независимо выбраны из C_1 - C_4 -алкилкарбонила и C_1 - C_4 -алкила, могут быть получены по реакциям конденсации соединения формулы (XIV), где R_{16} представляет собой атом галогена или трифторметансульфонил и т.п., с соединением формулы (XV), где M является триалкилоловом, борной кислотой или эфиром борной кислоты и палладиевым катализатором.

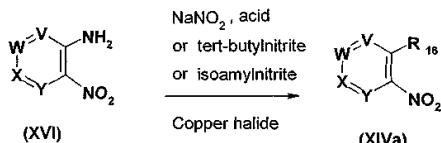


Palladium catalyst – Палладиевый катализатор

Такое превращение при использовании соединения формулы (XV), где М является триалкилоловом, известно специалистам в данной области техники как конденсация Стиле. Описание таких способов можно найти в "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers (2007), p. 792-795.

Растворители, которые используют в реакции, включают в себя, например, но не ограничены, простые эфиры, например тетагидрофуран, диоксан и т.п., галогенированные углеводороды, например 1,2-дихлорэтан и т.п., ароматические растворители, например бензол, толуол, ксиол и т.п. Температура реакции обычно находится в диапазоне 0-200°C, предпочтительно в диапазоне 20-120°C, и время реакции обычно находится в диапазоне 1-72 ч.

Соединения формулы (XIVa), где R_{16} является атомом галогена, могут быть получены из соединений формулы (XV) образованием диазониевой соли из соответствующего анилина и взаимодействием с галогенидами меди.

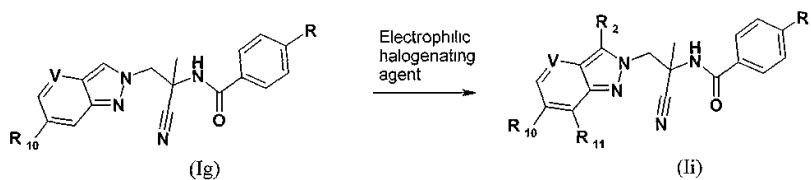


NaNO₂, acid or tert-butyl nitrite or isoamyl nitrite ~ NaNO₂, кислота или трет-
нитрил или изоаминонитрил

Copper halide – галогенид меди

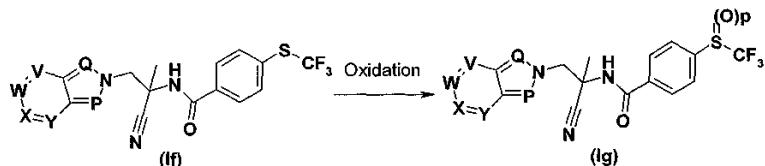
Такие превращения известны специалистам в данной области техники как реакция Зондмаера (см., например, "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers (2007), p. 984-985).

Соединения формулы (Ii), где V является азотом или C-R₈, R₁₀ является галогеном и R₂ и R₁₁ либо вместе, либо независимо друг от друга представляют собой галоген или водород, могут быть получены галогенированием соответствующего предшественника соединения формулы (Ig) при использовании электрофильных галогенирующих агентов, известных в данной области техники, например, но не ограниченных, N-иодсукцинимид, N-бромсукцинимид, N-хлорсукцинимид, Selectfluor® [1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октан-бис-(тетрафторборат)] и т.п.



Electrophilic halogenating agent – Электрофильный галогенирующий агент

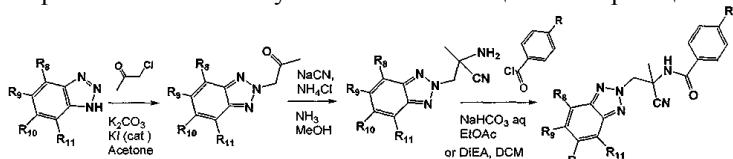
Соединения формулы (Ig), где p равен 1 или 2, могут быть получены окислением соответствующего предшественника соединения формулы (If) при использовании обычных окислителей, известных в данной области техники.



Oxidation - окисление

Специалистам в данной области техники следует принимать во внимание, что с точки зрения способов, описанных выше, порядок используемых синтетических стадий может быть изменён и будет зависеть, в частности, от таких факторов, как природы других функциональных групп, присутствующих в данном субстрате, доступности ключевых предшественников, и следует принять стратегию защитных групп (если они существуют) (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition)", eds. Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers (2007)). Очевидно, такие факторы будут также оказывать влияние на выбор реагентов при применении в указанных синтетических стадиях.

Соединения примеров 1-10 и 52-58 получены согласно общей схеме реакции



KI (cat.) Acetone- KI (катализатор) Ацетон

aq. — водн.

or - ии

Конечный продукт:

$$V=C_7R_8; W=C_7R_9; X=C_7R_{10}; Y=C_7R_{11};$$

$$\Omega \equiv P \equiv N.$$

$R_2 \equiv R_4 \equiv H$; $a \equiv 1$; $R_5 \equiv$ метил, бутил или CH_2OH ; $R_6 \equiv H$;

$R_3=R_4=H$, $a=1$, $R_5=MEI$.
 $Z=C(\Omega)$: $R =_{\pi} \phi \circ \pi \circ R$

Пример 1. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1,001).

4-Трифторметоксибензоилхлорид (0,34 г) добавляют к раствору 2-амино-3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (0,3 г) в сухом ДХМ, смешанным с ТЭА (0,27 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре. Силикагель добавляют в реакционную смесь и растворитель упаривают при пониженном давлении. Образующийся неочищенный продукт, помещённый на силикагель, очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения титульного соединения (соединения, указанного в заголовке) в виде белого порошка (0,3 г, 54%). $R_f=0,7$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]⁺=424. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,74 (с, 3Н), 5,39-5,49 (м, 2Н), 7,48 (дд, $J=9,1, 1,9$ Гц, 1Н), 7,51 (шир д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,93 (м, 2Н), 8,01 (дд, $J=9,1, 0,6$ Гц, 1Н), 8,13 (дд, $J=1,9, 0,6$ Гц, 1Н) и 8,92 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -57,09 (с, 3F).

Исходное вещество, 2-амино-3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил, получают следующим образом.

а. Смесь 5-хлор-1Н-бензотриазола (8 г), хлорацетона (6,5 мл), карбоната калия (9,5 г) и иодида калия (0,5 г) перемешивают в ацетоне (90 мл) при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гепттан/ЭА) для получения 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-она в виде прозрачного масла [1,8 г, 16%, $Rf=0,6$ (1:1 ЭА/гепттан)]. Два других региоизомера также выделяют, 1-(6-хлор-1Н-бензотриазол-1-ил)пропан-2-он [3,8 г, 35%, $Rf=0,45$ (1:1 ЭА/гепттан)] и 1-(5хлор-1Н-бензотриазол-1-ил)пропан-2-он [3,2 г, 29%, $Rf=0,35$ (1:1 ЭА/гепттан)].

Метанол (50 мл) насыщают аммиаком при -78°C в течение 5 мин. Раствору дают нагреться до комнатной температуры и затем обрабатывают цианидом натрия (0,7 г), хлоридом аммония (0,9 г) и 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-оном (2,25 г). Реакционную смесь перемешивают в течение 6 дней при комнатной температуре перед концентрированием при пониженном давлении. Остаток переносят в

этилацетат, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении до получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 2-амино-3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила в виде бледно жёлтого твёрдого вещества (2,0 г, 79%). $R_f=0,25$ (1:1 ЭА/гептан).

Пример 2. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилбензамид (соединение № 1.002).

При использовании процедуры, подобно описанно в примере 1, за исключением использования 4-трифторметилбензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,12 г, 71%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=408. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,75 (с, 3H), 5,40-5,52 (м, 2H), 7,48 (дд, $J=9,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,88-7,93 (м, 2H), 7,99 (шир д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=1,9, 0,6$ Гц, 1H) и 9,04 (с, 1H).

Пример 3. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.003).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (1,4 г, 75%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=440. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,74 (с, 3H), 5,39-5,50 (м, 2H), 7,48 (дд, $J=9,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,85-7,92 (м, 4H), 8,01 (дд, $J=9,1, 0,7$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=1,9, 0,6$ Гц, 1H) и 9,01 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -41,93 (с, 3F).

Пример 4. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 1.032).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 4-феноксибензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (57 мг, 65%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=432. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,74 (с, 3H), 5,40-5,46 (м, 2H), 7,04-7,16 (м, 4H), 7,20-7,27 (м, 1H), 7,42-7,51 (м, 3H), 7,82-7,88 (м, 2H), 7,99-8,05 (м, 1H), 8,12-8,15 (м, 1H) и 8,74 (с, 1H).

4-Феноксибензоилхлорид получают взаимодействием 4-феноксибензойной кислоты с оксалилхлоридом.

Пример 5. N-[2-(2Н-Бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.004).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,1 г, 51%). $R_f=0,55$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=390. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,75 (с, 3H), 5,39-5,49 (м, 2H), 7,45 (шир с, 2H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,94 (шир д, $J=7,5$ Гц, 4H) и 8,93 (с, 1H).

2-Амино-3-(2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [1,9 г, 97%, $R_f=0,2$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 1#-бензотриазол.

Пример 6. N-[2-(2Н-Бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.005).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 5, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,12 г, 59%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=406. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,75 (с, 3H), 5,39-5,50 (м, 2H), 7,46 (дд, $J=6,6, 3,1$ Гц, 2H), 7,85-7,95 (м, 6H) и 9,01 (с, 1H).

Пример 7. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.006).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,09 г, 45%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=404. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,73 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 5,34-5,43 (м, 2H), 7,30 (дд, $J=8,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90-7,97 (м, 2H) и 8,91 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -57,08 (с, 3F).

2-Амино-2-метил-3-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрил [2,1 г, 92%, $R_f=0,2$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-метил-1Н-бензотриазол.

Пример 8. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.007).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрила, описанного в примере 7, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,12 г, 57%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=420. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,73 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 5,34-5,44 (м, 2H), 7,30 (дд, $J=8,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц,

1H), 7,84-7,94 (м, 4H) и 8,91 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -41,94 (с, 3F).

Пример 9. N-[2-(5-Хлор-6-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 1.040).

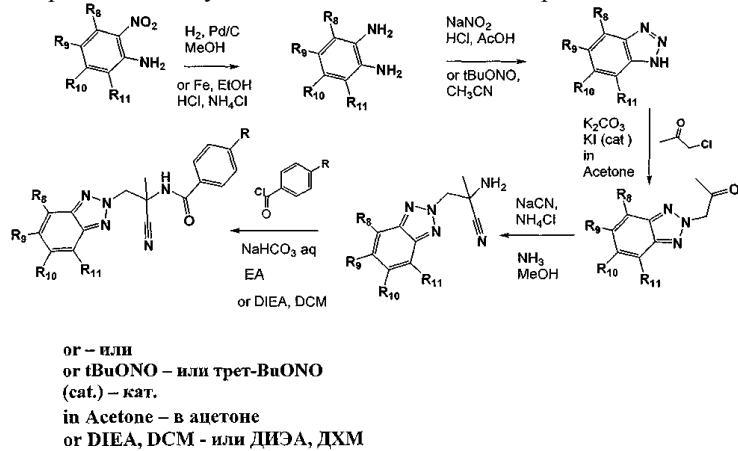
При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-хлор-6-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (90 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (125 мг, 79%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=438. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,73 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 5,38 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 8,13 (с, 1H) и 8,92 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,08 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-хлор-6-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [2,1 г, 92%, $R_f=0,2$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 6-хлор-5-метил-1Н-бензотриазол.

Пример 10. N-[2-(5-Хлор-6-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметил-тиобензамид (соединение № 1.041).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-хлор-6-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (90 мг, описанного в примере 9) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,1 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (152 мг, 93%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=454. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,73 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 5,38 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 5,45 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,91 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 8,13 (с, 1H) и 9,00 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -41,93 (с, 3F).

Соединения примеров 11-51 получают согласно общей схеме реакции:



Конечный продукт:

V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 11. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 1.008).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (65 мг, 26%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=458. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3H), 5,47-5,57 (м, 2H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,71 (дд, $J=9,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,93 (м, 2H), 8,20 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,50 (шир с, 1H) и 8,91 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -61,17 (с, 3F) и -57,09 (с, 3F).

2-Амино-2-метил-3-(5-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрил [1,2 г, 69%, $R_f=0,35$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-трифторметил-1Н-бензотриазол, который получают следующим образом.

Смесь 2-нитро-4-трифторметиламилина (12 г) и активированного палладия на активированном угле (0,6 г) в метаноле гидрируют при использовании одной атмосферы водорода при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой диатомитовой земли и фильтрат концентрируют при уменьшенном давлении с образованием остатка. Этот остаток затем растворяют в уксусной кислоте (100 мл) и воде (15 мл) и охлаждают до 0°C перед добавлением хлористо-водородной кислоты (4 мл) и раствора нитрита натрия (4,4 г) в воде (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и разбавляют водой. Образующееся твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат для получения не совсем белого твёрдого вещества (8,0 г, 73%).

Пример 12. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметил-

тиобензамид (соединение № 1.009).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрила, описанного в примере 11, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,16 г, 61%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=474. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,88 (с, 3Н), 5,39 (дд, $J=11,8, 13,7$ Гц, 2Н), 7,38 (шир с, 1Н), 7,65 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,75-7,88 (м, 4Н), 8,02 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н) и 8,25 (шир с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -63,01 (с, 3F) и -42,23 (с, 3F).

Пример 13. N-[1-Циано-2-(5,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.010).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (72 мг, 28%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=458. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,74 (с, 3Н), 5,41-5,51 (м, 2Н), 7,51 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 8,43 (шир с, 2Н) и 8,92 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -57,10 (с, 3F).

2-Амино-3-(5,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [0,35 г, 79%, $R_f=0,25$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5,6-дихлор-1Н-бензотриазол, который получают следующим образом.

4,5-Дихлорбензол-1,2-диамин (4,8 г) растворяют в уксусной кислоте (45 мл) и воде (15 мл) и охлаждают до 0°C перед добавлением хлористо-водородной кислоты (2 мл) и раствора нитрита натрия (2,8 г) в воде (15 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и разбавляют водой. Образующееся твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Образующийся неочищенный продукт растворяют в горячем этаноле. Любое оставшееся твёрдое вещество отфильтровывают и фильтрату дают охладиться. Добавление воды приводит к образованию твёрдого вещества, которое отфильтровывают, промывают водой и сушат, что приводит к образованию коричневого твёрдого вещества (2,8 г, 55%).

Пример 14. N-[1-Циано-2-(5,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.011).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 13, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (90 мг, 34%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=474. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,74 (с, 3Н), 5,41-5,51 (м, 2Н), 7,82-7,91 (м, 4Н), 8,41 (шир с, 2Н) и 9,00 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -41,94 (с, 3F).

Пример 15. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.012).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (83 мг, 33%), $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=458. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,75 (с, 3Н), 5,40-5,55 (м, 2Н), 7,47 (д, $J=8,25$ Гц, 2Н), 7,69 (дд, $J=1,5, 0,8$ Гц, 1Н), 7,92 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 8,13 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н) и 8,87 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -57,19 (с, 3F).

2-Амино-3-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [0,35 г, 63%, $R_f=0,35$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5,7-дихлор-1Н-бензотриазол. 5,7-Дихлор-1Н-бензотриазол (11 г, 99%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 2,4-дихлор-6-нитроанилин (12 г).

Пример 16. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.013).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 15, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (50 мг, 20%). $R_f=0,7$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=475. ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,75 (с, 3Н), 5,40-5,56 (м, 2Н), 7,65 (м, 1Н), 7,79-7,95 (м, 4Н), 8,10 (м, 1Н) и 8,95 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -42,05 (с, 3F).

Пример 17. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]бифенил-4-карбоксамид (соединение № 1.046).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 15, и 4-бифенилкарбонилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (32 мг). МС (ЭС): M/Z [M+H]=450. ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,78 (с, 3Н), 5,45 (д, $J=13,3$ Гц, 1Н), 5,55 (д, $J=13,3$ Гц, 1Н), 7,43 (м, 1Н), 7,51 (т, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,70-7,78 (м, 3Н), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,90 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 8,18 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н) и 8,83 (с, 1Н).

Пример 18. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трет-бутилбензамид (соединение № 1.053).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 15, и 4-трет-бутилбензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (80 мг). МС (ЭС): M/Z [M+H]=430. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,30 (с, 9Н), 1,75 (с, 3Н), 5,47 (кв, J=17,8 Гц, 2Н), 5,51 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,70-7,76 (м, 3Н), 8,18 (д, J=1,5 Гц, 1Н) и 8,70 (шир с, 1Н).

Пример 19. N-[2-(4-Хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.014).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,66 г, 82%). R_f=0,7 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=492. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,11 (с, 3Н), 5,46-5,67 (м, 2Н), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,89-7,96 (м, 2Н), 8,56 (шир с, 1Н), 8,87 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -61,07 (с, 3F) и -57,15 (с, 3F).

2-Амино-3-(4-хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [1,7 г, 89%, R_f=0,35 (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 7-хлор-5-трифторметил-1Н-бензотриазол. 7-Хлор-5-трифторметил-1Н-бензотриазол (4,6 г, 99%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 4-амино-3-хлор-5-нитробензотрифторметил (5 г).

Пример 20. N-[2-(4-Хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.015).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 19, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,45 г, 90%). R_f=0,6 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=508. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,77 (с, 3Н), 5,49-5,65 (м, 2Н), 7,84-7,93 (м, 5Н), 8,56 (д, J=1,1 Гц, 1Н) и 8,95 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -61,09 (с, 3F) и -42,03 (с, 3F).

Пример 21. N-[1-Циано-2-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.016).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,25 г, 45%). R_f=0,45 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=415. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3Н), 5,46-5,59 (м, 2Н), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,76 (дд, J=8,8, 1,4 Гц, 1Н), 7,89-7,96 (м, 2Н), 8,17 (дд, J=8,9, 0,9 Гц, 1Н), 8,77 (м, 1Н) и 8,93 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,11 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [0,85 г, 75%, R_f=0,15 (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-циано-1Н-бензотриазол. 5-Циано-1Н-бензотриазол (5,7 г, 65%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 4-амино-3-нитробензонитрил (10 г).

Пример 22. N-[1-Циано-2-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.017).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 21, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,46 г, 81%). R_f=0,45 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=431. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3Н), 5,46-5,59 (м, 2Н), 7,76 (дд, J=8,9, 1,3 Гц, 1Н), 7,84-7,93 (м, 4Н), 8,18 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,78 (шир с, 1Н) и 9,01 (шир с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -41,93 (с, 3F).

Пример 23. N-[2-(4,6-бис-(Трифторметил)-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.018).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-бис-(трифторметил)-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,41 г, 88%). R_f=0,6 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=526. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,79 (с, 3Н), 5,61 (дд, J=55,9, 13,3 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,88-7,91 (м, 2Н), 8,13 (с, 1Н), 8,83 (с, 1Н) и 8,98 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,18 (с, 3F), -61,00 (с, 3F) и -61,59 (с, 3F).

2-Амино-3-(4,6-бис-(трифторметил)-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [1,5 г, 77%, R_f=0,3 (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5,7-бис-(трифторметил)-2Н-бензотриазол. 5,7-бис-(Трифторметил)-2Н-бензотриазол (5,2 г, 99%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 13, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 3,5-бис-

(трифторметил)-1,2-фенилендиамин (5 г).

Пример 24. N-[2-(4,6-бис-(Трифторметил)-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.019).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-бис-(трифторметил)-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 23, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,40 г, 83%). $R_f=0,7$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=542. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,79 (с, 3Н), 5,62 (дд, J=60,6, 13,3 Гц, 2Н), 7,76-7,97 (м, 4Н), 8,13 (с, 1Н), 8,92 (с, 1Н) и 8,97 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -61,62 (с, 3F), -61,04 (с, 3F) и -42,10 (с, 3F).

Пример 25. N-[2-(5-Бром-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.020).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-бром-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,36 г, 72%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=468. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,74 (с, 3Н), 5,44 (дд, J=26,8, 13,3 Гц, 2Н), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,58 (дд, J=9,1, 1,8 Гц, 1Н), 7,91-7,96 (м, 2Н), 7,96 (дд, J=9,1, 0,5 Гц, 1Н), 8,29 (дд, J=1,7, 0,5 Гц, 1Н) и 8,92 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,09 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-бром-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [1,7 г, 93%, $R_f=0,35$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-бром-1Н-бензотриазол. 5-Бром-1Н-бензотриазол получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 13, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 4-бром-1,2-диаминобензол.

Пример 26. N-[2-(5-Бром-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилбензамид (соединение № 1.021).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-бром-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 25, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (0,45 г, 87%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=484. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,74 (с, 3Н), 5,36-5,53 (м, 2Н), 7,58 (дд, J=9,1, 1,8 Гц, 1Н), 7,84-7,92 (м, 4Н), 7,95 (дд, J=9,1, 0,5 Гц, 1Н), 8,29 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1Н) и 9,00 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -41,93 (с, 3F).

Пример 27. N-[2-(6-Хлор-4-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.033).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-4-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (192 мг, 55%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=438. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,74 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 5,35-5,51 (м, 2Н), 7,27 (с, 1Н), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,88-7,95 (м, 3Н) и 8,84 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,12 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-4-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (0,4 г, 67%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-хлор-7-метил-1Н-бензотриазол. 5-Хлор-7-метил-1Н-бензотриазол (4,35 г, 97%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 4-хлор-2-метил-6-нитроанилин (5 г).

Пример 28. N-[2-(6-Хлор-4-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.034).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-4-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 27, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (233 мг, 64%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=454. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,74 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 5,44 (дд, J=57,5, 13,3 Гц, 2Н), 7,27 (с, 1Н), 7,79-7,99 (м, 5Н) и 8,92 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,01 (с, 3F).

Пример 29. N-[2-(6-Хлор-4-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 1.039).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-4-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (60 мг, описанного в примере 27) и 4-феноксибензоилхлорида (0,067 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (90 мг, 84%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=446. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,73 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 5,38 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,45 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,08 (т, J=8,25 Гц, 4Н), 7,23 (т, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,45 (т, 2Н), 7,84 (д, J=8,79 Гц, 2Н), 7,91 (м, 1Н) и 8,68 (с, 1Н).

4-Феноксибензоилхлорид получают взаимодействием 4-феноксибензойной кислоты с оксалилхлоридом.

Пример 30. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-трифторметокси-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.035).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-трифторметокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (100 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (140 мг, 85%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=474. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 5,44 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,51 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,45-7,52 (м, 3Н), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,06 (шир с, 1Н), 8,12 (д, 1Н, J=9,9 Гц) и 8,89 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,42 (с, 3F) и -57,11 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-трифторметокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (0,24 г) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-трифторметокси-1Н-бензотриазол (3,2 г). 5-Трифторметокси-1Н-бензотриазол (3,4 г, 74%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 2-нитро-4-трифторметоксианилин (5 г).

Пример 31. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-трифторметокси-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.036).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-трифторметокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (100 мг, описанного в примере 30) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,12 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (142 мг, 83%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=490. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d): 1,75 (с, 3Н), 5,48 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 5,52 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=10,6 Гц, 1Н), 7,85-7,91 (м, 4Н), 8,05 (шир с, 1Н), 8,12 (д, 1Н, J=9,3 Гц) и 8,98 (шир с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d): -57,43 (с, 3F) и -41,96 (с, 3F).

Пример 32. N-[2-(6-Хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.037).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (100 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (148 мг, 91%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=492. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,77 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 5,46 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 5,60 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,96 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н) и 8,85 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -61,51 (с, 3F) и -57,16 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (0,82 г) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-хлор-7-трифторметил-1Н-бензотриазол (2,5 г). 5-Хлор-7-трифторметокси-1Н-бензотриазол (2,5 г, 55%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 2-амино-5-хлор-3-нитробензотрифторид (5 г).

Пример 33. N-[2-(6-Хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.038).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (100 мг, описанного в примере 32) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,12 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (142 мг, 85%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=508. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,77 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 5,46 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,62 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,82-7,88 (м, 4Н), 7,96 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н) и 8,93 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,05 (с, 3F) и -61,51 (с, 3F).

Пример 34. N-[2-(6-Хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 1.042).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (100 мг, описанного в примере 32) и 4-феноксибензоилхлорида (0,10 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (95 мг, 58%). R_f=0,75 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=500. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 5,47 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,57 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,04-7,12 (м, 4Н), 7,22 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н) и 8,69 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -61,41 (с, 3F).

4-Феноксибензоилхлорид получают взаимодействием 4-феноксибензойной кислоты с оксалилхлоридом.

Пример 35. N-[2-(4-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.043).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (100 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (142 мг, 80%). R_f=0,65 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=424. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,77 (с, 3Н), 5,43 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 5,54 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,46 (т, 1Н), 7,50 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 7,59 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 7,91-7,97 (м, 3Н) и 8,90 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,12 (с, 3F).

2-Амино-3-(4-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (0,3 г) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 7-хлор-1Н-бензотриазол (1,0 г). 7-Хлор-1Н-бензотриазол (1,0 г, 23%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 3-хлор-2-нитроанилин (5 г).

Пример 36. N-[2-(4-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.044).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (100 мг, описанного в примере 35) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,1 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (130 мг, 70%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=440. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 5,43 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,55 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,46 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 7,75-7,95 (м, 5Н) и 8,97 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -41,98 (с, 3F).

Пример 37. N-[2-(4-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 1.045).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (100 мг, описанного в примере 35) и 4-феноксибензоилхлорида (0,10 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (70 мг, 38%). $R_f=0,7$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=432. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 5,43 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,50 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,04-7,10 (м, 4Н), 7,22 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,43-7,48 (м, 3Н), 7,59 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 7,94 (д, J=8,0 Гц, 1Н) и 8,73 (с 1Н).

4-Феноксибензоилхлорид получают взаимодействием 4-феноксибензойной кислоты с оксалилхлоридом.

Пример 38. N-[2-(4-Бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.060).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (1,0 г), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (1,5 г, 90%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=502. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 5,42 (д, 1Н), 5,53 (д, 1Н), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1Н) и 8,88 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(4-бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 7-бром-5-хлор-1Н-бензотриазол. 7-Хлор-5-хлор-1Н-бензотриазол (7,6 г, 99%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 13, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 3-бром-5-хлор-2-диаминобензол, который получают следующим образом.

а. Смесь 4-хлор-2-нитроанилина (10 г) и N-бромусукцинида (11,3 г) в ацетонитриле (200 мл) нагревают при 70°C в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении, затем выливают в воду и оставляют перемешиваться при комнатной температуре на 1 ч. Образующееся твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Образующийся неочищенный продукт, помещённый на силикагель, очищают хроматографией (SiO₂, гептан/EA), для получения 2-бром-4-хлор-6-нитроанилина в виде жёлтого твёрдого вещества (11,5 г, 79%). $R_f=0,6$ (3:7 ЭА/гептан).

б. К интенсивно перемешиваемой суспензии порошка железа (1,1 г) в этаноле (10 мл) добавляют концентрированную хлористо-водородную кислоту (2,5 мл) и смесь греют при 65°C. Через 4 ч добавляют 25%-ный водный раствор хлорида аммония (4 мл), после чего медленно добавляют раствор 2-бром-4-хлор-6-нитроанилина (1 г) в этаноле. Через 3 ч смеси дают охладиться до комнатной температуры и добавляют фильтрующий агент Celite® непосредственно к смеси. Суспензию фильтруют через слой из фильтрующего агента Celite®. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, растворяют в этил-ацетате и фильтруют через слой из фильтрующего агента Celite®. Отфильтрованный раствор обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, для получения 3-бром-5-хлор-2-диаминобензола в виде серовато-белого твёрдого вещества (0,86 г, 98%). $R_f=0,25$ (3:7 ЭА/гептан).

Пример 39. N-[1-Циано-1-метил-2-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.064).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрила (150 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (210 мг, 87%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=492. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3Н), 5,45 (д, 1Н), 5,59 (д, 1Н), 7,47 (д, J=8,25 Гц, 2Н), 7,69 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1Н), 7,81-8,04 (м, 3Н) и 8,83 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-2-метил-3-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрил [1,3 г, $R_f=0,2$ (1:1

ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 4,5,7-трихлор-1Н-бензотриазол. 4,5,7-Трихлор-1Н-бензотриазол (4 г, 85%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 2-нитро-3,4,6-трихлоранилин (6,1 г), который получают следующим образом.

а. 2,4,5-Трихлоранилин (10 г) растворяют в уксусном ангидриде (50 мл) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Образующееся твёрдое вещество отфильтровывают и сушат, для получения N-(2,4,5-трихлорфенил)ацетамида в виде серовато белого твёрдого вещества (12 г, 99%). $R_f=0,5$ (1:1 ЭА/гептан).

б. К раствору N-(2,4,5-трихлорфенил)ацетамида (12 г) в концентрированной серной кислоте (50 мл) при 0°C по каплям добавляли концентрированную азотную кислоту (8 мл). После того как добавление было закончено, смеси давали медленно нагреваться до комнатной температуры. Через 5 ч смесь выливают в ледяную воду (200 мл). Образующееся твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из смеси воды и этанола. Образующееся твёрдое вещество отфильтровывают и сушат для получения N-(2-нитро-3,4,6-трихлорфенил)ацетамида в виде серого твёрдого вещества (12 г, 99%).

с. Раствор N-(2-нитро-3,4,6-трихлорфенил)ацетамида (7 г) в диоксане и концентрированной хлористо-водородной кислоте (70 мл) нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления диоксана, разбавляют водой (150 мл), нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения 2-нитро-3,4,6-трихлоранилина в виде серого твёрдого вещества (6,1 г, количественный выход). $R_f=0,6$ (3:7 ЭА/гептан).

Пример 40. N-[1-Циано-1-метил-2-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.065).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрила (150 мг, описанного в примере 39) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,1 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (200 мг, 80%). $R_f=0,55$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]⁺=508. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3Н), 5,45 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,61 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,83-7,92 (м, 4Н), 7,94 (с, 1Н) и 8,91 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,0 (с, 3F).

Пример 41. N-[1-Циано-1-метил-2-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-(1,2,2,2-тетрафторэтил)бензамид (соединение № 1.069).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропионитрила (35 мг, описанного в примере 39) и 4-(1,2,2,2-тетрафторэтил)бензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде твёрдого вещества (6,2 мг, 11%). МС (ЭС): M/Z [M+H]⁺=508. ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,90 (с, 3Н), 5,20 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 5,53 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 5,69 (дкв, J=44,3 Гц, 5,9 Гц, 1Н), 7,54 (шир с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,60 (д, J=8,1 Гц, 2Н) и 7,98 (д, J=8,2 Гц, 2Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -197,6 - -197,1 (м, 1F), -79,0 (кв, J=5,9 Гц, 3F).

4-(1,2,2,2-Тетрафторэтил)бензоилхлорид получают следующим образом.

а. К раствору метилового эфира 4-формилбензойной кислоты (4 г) в ТГФ (40 мл) добавляют раствор тетрабутиламмонийфторида (1 М в ТГФ, 2,4 мл), а затем раствор (трифторметил)глиметилсилана (2 М в ТГФ, 13,4 мл). Для подавления реакции добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА), для получения метил 4-(2,2,2-трифторметил)бензоата (4,5 г, 78%). ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 3,86 (с, 3Н), 5,30 (м, 1Н), 7,01 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 2Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -77,0 (д, J=7,3 Гц, 3F).

б. К охлаждённому раствору метилового эфира 4-(2,2,2-трифторметил)бензойной кислоты (0,94 г) в ДХМ (9 мл) добавляют (диэтиламино)сульфотрифтормида (1,2 мл). Смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляют воду и смесь экстрагируют дополнительным количеством ДХМ. Органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения метилового эфира 4-(1,2,2,2-тетрафторэтил)бензойной кислоты (0,94 г, 99%). ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 3,88 (с, 3Н), 6,52 (м, 1Н), 7,69 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 8,09 (д, J=8,1 Гц, 2Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -197,9 (м, 1F), -78,0 (м, 3F).

с. Смесь метилового эфира 4-(1,2,2,2-тетрафторэтил)бензойной кислоты (190 мг) и гидроксида лития (19 мг) в метаноле и воде перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь слегка подкисляют раствором 6 N хлористо-водородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения 4-(1,2,2,2-тетрафторэтил)бензойной кислоты (86 мг, 48%). ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 6,50 (м, 1Н), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 8,07 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 13,43 (шир с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376

МГц, ДМСО- d_6): -199,0 - -196,4 (м, 1F), -78,0 (м, 3F).

d. Оксалилхлорид (0,13 мл) добавляют к 4-(1,2,2,2-тетрафторэтил)бензойной кислоте (96 мг) в ДХМ (5 мл) и диметилформамиде (0,2 мл). После 4 ч стояния при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении для получения 4-(1,2,2,2-тетрафторэтил)бензоилхлорида.

Пример 42. N-[2-(4-Хлор-6-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.070).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-хлор-6-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (50 мг), титульное соединение выделяют в виде твёрдого белого вещества (87 мг, 88%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=454. ^1H ЯМР: (400 МГц, дихлорметан- d_2): 1,86 (с, 3Н), 3,88 (с, 3Н), 5,11 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 5,35 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,67 (с, 1Н) и 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, дихлорметан- d_2): -58,5 (с, 3F).

2-Амино-3-(4-хлор-6-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 7-хлор-5-метокси-1Н-бензотриазол. 7-Хлор-5-метокси-1Н-бензотриазол (0,8 г) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 13, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 3-хлор-1,2-диамино-5-метоксибензол. 3-Хлор-1,2-диамино-5-метоксибензол (1,88 г, 75%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 38, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 4-метокси-2-нитроанилин (16,8 г) и N-хлорсукцинимид (15 г) в части а для получения 6-хлор-4-метокси-2-нитроанилина (2,9 г, 14%), использованного в части б.

Пример 43. N-[2-(4-Хлор-6-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.071).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-хлор-6-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (50 мг, описанного в примере 42) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,04 мл), титульное соединение выделяют в виде твёрдого белого вещества (45 мг, 51%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=470. ^1H ЯМР: (400 МГц, дихлорметан- d_2): 1,86 (с, 3Н), 3,88 (с, 3Н), 5,11 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 5,36 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 2Н) и 7,92 (д, J=8,6 Гц, 2Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, дихлорметан- d_2): -42,8 (с, 3F).

Пример 44. N-[1-циано-2-(5-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.072).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (150 мг), титульное соединение выделяют в виде твёрдого белого вещества (190 мг, 70%). Rf=0,35 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=420. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,73 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 5,32 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 5,37 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,10 (дд, J=9,3, 2,1 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,82 (дд, J=9,3, 0,4 Гц, 1Н), 7,95 (д, J=8,9 Гц, 2Н) и 8,92 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-метокси-1Н-бензотриазол, который получают следующим образом.

а. К раствору 1,2-диамино-4-метоксибензол гидрохлорида (2 г) в ацетонитриле (20 мл) по каплям добавляют трет-бутилонитрит (1,35 мл) при 0°C. Через 4 ч стояния при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении для получения твёрдого остатка, который затем растворяют в воде. Водный раствор нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этил-ацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения 5-метокси-1Н-бензотриазола в виде серовато-белого твёрдого вещества (1,2 г, 85%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=150.

Пример 45. N-[1-Циано-2-(5-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.073).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (120 мг, описанного в примере 44) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,16 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (150 мг, 66%). Rf=0,3 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=436. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,73 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 5,32 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 5,38 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,10 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,82 (дд, J=9,2, 0,4 Гц, 1Н), 7,87 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,92 (д, J=8,6 Гц, 2Н) и 9,00 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -41,9 (с, 3F).

Пример 46. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-4-фтор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.090).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5,7-дихлор-4-фтор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (90 мг), титульное соединение

ние выделяют в виде белого твёрдого вещества (65 мг, 44%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=476. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3H), 5,47 (д, J=13,3 Гц, 1H), 5,58 (д, J=13,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,70-8,10 (м, 3H) и 8,86 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -127,6 (д, J=5,9 Гц, 1F) и -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5,7-дихлор-4-фтор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [1,3 г, $R_f=0,2$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5,7-дихлор-4-фтор-1Н-бензотриазол. 5,7-Дихлор-4-фтор-1Н-бензотриазол (4 г, 85%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 4,6-дихлор-3-фтор-2-нитроанилин. 4,6-Дихлор-3-фтор-2-нитроанилин (6,1 г) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 39, части а, б и с, за исключением того, что исходным веществом является 2,4-дихлор-5-фторанилин (10 г).

Пример 47. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-4-фтор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.091).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5,7-дихлор-4-фтор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (90 мг, описанного в примере 46) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,06 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (95 мг, 62%). $R_f=0,55$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=492. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3H), 5,47 (д, J=13,3 Гц, 1H), 5,60 (д, J=13,3 Гц, 1H), 7,58-8,22 (м, 5H) и 8,94 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -127,6 (д, J=5,3 Гц, 1F) и -42,0 (с, 3F).

Пример 48. N-[2-(5-Хлор-4,7-диметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.092).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5хлор-4,7-диметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (120 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (85 мг, 41%). $R_f=0,7$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=452. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,74 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 5,35 (д, J=13,3 Гц, 1H), 5,52 (д, J=13,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 2H) и 8,78 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,2 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-хлор-4,7-диметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [1,3 г, $R_f=0,2$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-хлор-4,7-диметил-1Н-бензотриазол. 5-Хлор-4,7-диметил-1Н-бензотриазол (4 г, 85%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 4-хлор-3,6-диметил-2-нитроанилин. 4-Хлор-3,6-диметил-2-нитроанилин (6,1 г) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 39, части а, б и с, за исключением того, что исходным веществом является 4-дихлор-2,5-диметиланилин (10 г).

Пример 49. N-[2-(5-Хлор-4,7-диметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.092).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5хлор-4,7-диметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (120 мг, описанного в примере 48) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,09 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (180 мг, 85%). $R_f=0,7$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=468. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,74 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 5,34 (д, J=13,3 Гц, 1H), 5,54 (д, J=13,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,81-7,93 (м, 4H) и 8,86 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,1 (с, 3F).

Пример 50. N-[2-(5-Бром-4-фтор-7-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.094).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-бром-4-фтор-7-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (120 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (130 мг, 68%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=500. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,40 (д, J=13,3 Гц, 1H), 5,54 (д, J=13,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,91 (д, J=8,7 Гц, 2H) и 8,82 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -122,4 (д, J=5,3 Гц, 1F) и -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-бром-4-фтор-7-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [1,3 г, $R_f=0,2$ (1:1 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-бром-4-фтор-7-метил-1Н-бензотриазол. 5-Бром-4-фтор-7-метил-1Н-бензотриазол (4 г, 85%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 11, часть а, за исключением того, что исходным веществом является 4-бром-3-фтор-6-метил-2-нитроанилин. 4-Бром-3-фтор-6-метил-2-нитроанилин (6,1 г) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 39, части а, б и с, за исключением того, что исходным веществом является 4-бром-5-фтор-2-метиланилин (10 г).

Пример 51. N-[2-(5-Бром-4-фтор-7-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторометилтиобензамид (соединение № 1.095).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-бром-4-фтор-7-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (120 мг, описанного в примере 50) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,09 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (175 мг, 88%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=516. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 5,41 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,56 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,45 (дд, J=5,9, 1,1 Гц, 1Н), 7,85-7,90 (м, 4Н), 8,90 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -122,4 (д J=5,3 Гц, 1F), -42,0 (с, F).

Пример 52. N-[2-(4-Бром-5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторометоксибензамид (соединение № 1.057).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-бром-5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (48 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (43 мг, 56%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=502. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 5,42 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 5,54 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1Н) и 8,88 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(4-бром-5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (48 мг) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 4-бром-5-хлор-1Н-бензотриазол (213 мг), который получают следующим образом.

а. К раствору 5-хлор-1Н-бензотриазола (213 мг) и ацетата натрия (1г) в уксусной кислоте добавляют бром (2 г). Через 10 дней стояния при комнатной температуре смесь обрабатывают насыщенным раствором тиосульфата натрия, нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают полупрепартивной жидкостной хроматографией, для получения 4-бромо-5-хлор-1Н-бензотриазола в виде серовато-белого твёрдого вещества (213 мг, 14%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=232. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,58 (д, J=8,7 Гц, 2Н) и 7,91 (д, J=8,7 Гц, 1Н).

Пример 53. N-[2-(5-Хлор-4,7-дигром-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторометоксибензамид (соединение № 1.083).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-хлор-4,7-дигром-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (390 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (530 мг, 90%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=580. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 5,43 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,59 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,84-7,96 (м, 2Н), 8,04 (с, 1Н) и 8,83 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-хлор-4,7-дигром-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (440 мг) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 5-хлор-4,7-дигром-1Н-бензотриазол, который получают, используя процедуру, описанную в литературе K. Korańska et al. в Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 13 (2005), p. 3601 и в Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 12 (2004), p. 2617-2624.

а. К раствору 5-хлор-1Н-бензотриазола (7,7 г) и сульфата серебра (19 г) в серной кислоте (100 мл) медленно добавляют бром (15 мл). После двухнедельного стояния при комнатной температуре к охлаждённой смеси медленно добавляют воду и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Полученное твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и растирают в порошок при помощи этилацетата. Органический фильтрат собирают и обрабатывают насыщенным раствором бисульфита натрия, затем водой, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют через слой Celite®. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения 5-хлор-4,7-дигром-1Н-бензотриазола в виде твёрдого вещества (11,2 г, 71%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=310. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 8,0 (с, 1Н).

Пример 54. N-[2-(5-Хлор-4,7-дигром-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторометилтиобензамид (соединение № 1.085).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-хлор-4,7-дигром-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (44 мг, описанного в примере 53) и 4-трифторометилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (15 мг, 22%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=594. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 5,43 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 5,61 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,88 (кв, J=8,5 Гц, 4Н), 8,04 (с, 1Н) и 8,91 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,0 (с, 3F).

Пример 55. N-[2-(4-Бром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторометоксибензамид (соединение № 1.086).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-бром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение вы-

деляют в виде белого твёрдого вещества (260 мг). МС (ЭС): M/Z [M+H]=536. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,76 (с, 3Н), 5,44 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 5,59 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,84-7,99 (м, 3Н) и 8,83 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(4-бром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают, используя процедуру, подобную той, которая описана в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 4-бром-5,7-дихлор-1Н-бензотриазолом, который получают вместе с 4,6-дигром-5,7-дихлор-1Н-бензотриазолом, используя процедуру, подобную той, которая описана в примере 53, за исключением использования 5,7-дихлор-1Н-бензотриазола, описанного в примере 15.

Пример 56. N-[2-(4-Бром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилбензамид (соединение № 1.087).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4-бром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила и 4-трифторметилбензамида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (110 мг, описанное в примере 55). МС (ЭС): M/Z [M+H]=552. ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,75 (с, 3Н), 5,44 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,60 (д, J=13,7 Гц, 1Н), 7,75-8,04 (м, 5Н) и 8,91 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -42,0 (с, 3F).

Пример 57. N-[1-Циано-2-(4,6-дигром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.088).

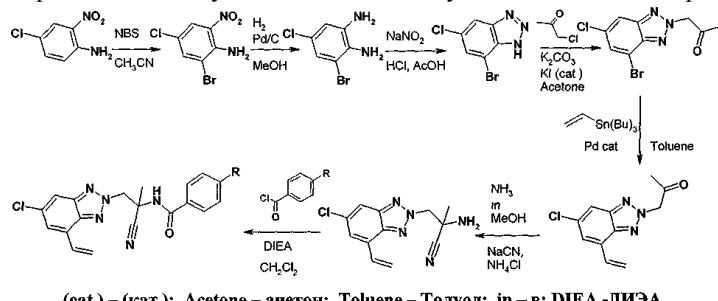
При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дигром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (130 мг). МС (ЭС): M/Z [M+H]=614. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,75 (с, 3Н), 5,45 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,59 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 2Н) и 8,82 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(4,6-дигром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают, используя процедуру, подобную той, которая описана в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 4,6-дигром-5,7-дихлор-1Н-бензотриазол, который был получен вместе с 4-бром-5,7-дихлор-1Н-бензотриазолом, описанным в примере 55, используя процедуру, подобную той, которая описана в примере 53, за исключением использования 5,7-дихлор-1Н-бензотриазола, описанного в примере 15.

Пример 58. N-[1-Циано-2-(4,6-дигром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилбензамид (соединение № 1.089).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дигром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила, описанного в примере 57 и 4-трифторметилбензамида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (100 мг). МС (ЭС): M/Z [M+H]=630. ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,75 (с, 3Н), 5,45 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,60 (д, J=13,0 Гц, 1Н), 7,82-7,92 (м, 4Н) и 8,90 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -42,0 (с, 3F).

Соединения примеров 59 и 60 получены согласно следующей общей схеме реакции:



(cat.) – (кат.); Acetone – ацетон; Toluene – Толуол; in – в; DIET – ДИЭА

Конечный продукт:

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H; Y=C-CH=CH₂;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 59. N-[2-(6-Хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.075).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (2,3 г), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (3,2 г, 80%). Rf=0,45 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=450. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,75 (с, 3Н), 5,41 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,51 (дд, J=11,2, 1,2 Гц, 1Н), 5,55 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 6,45 (дд, J=17,7, 1,2 Гц, 1Н), 6,91 (дд, J=17,6, 11,3 Гц, 1Н), 7,48-7,52 (м, 3Н), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1Н) и 8,87 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрил [2,3 г 97%, Rf=0,3 (1:1 ЭА/гептан)] получают, используя процедуру, подобную той, которая описана в примере 1, части а и б, за

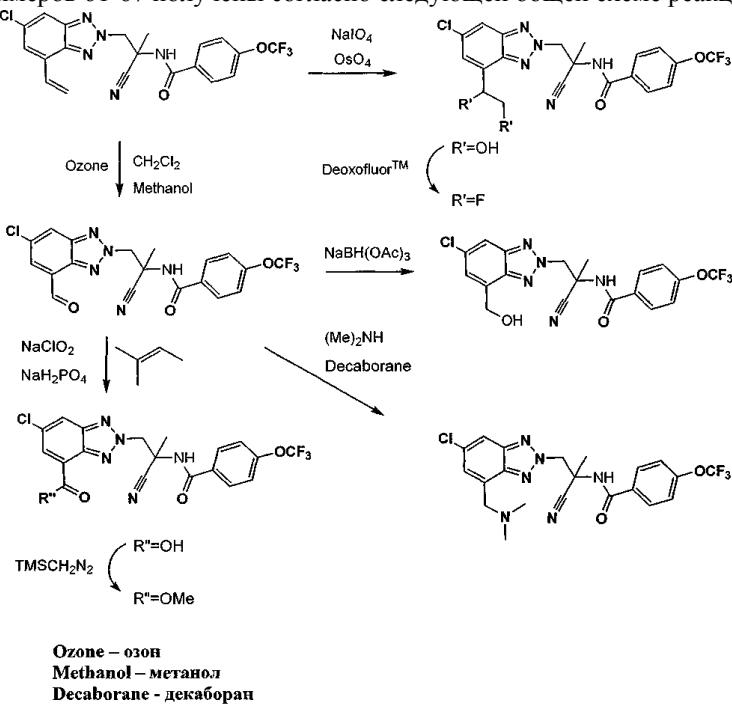
исключением того, что исходным веществом является 1-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-он. 1-(6-Хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-он (4 г, 85%) получают следующим образом.

а. 1-(4-Бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-пропан-2-он (3 г), трибутилвинилолово (3,5 г) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия (0,5 г) нагревают в толуоле (20 мл) при 50°C в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении, перекладывают в этилацетат и фильтруют через слой Celite®. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА), для получения 1-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-она в виде белого твёрдого вещества (2,2 г, 90%). R_f=0,5 (1:1 ЭА/гептан). 1-(4-Бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-он получают, используя процедуру, подобную той, которая описана в примере 1, части а и б, за исключением того, что исходным веществом является 7-бром-5-хлор-1Н-бензотриазол, описанный в примере 38, части а и б.

Пример 60. N-[2-(6-Хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.076).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (50 мг), вышеописанного в примере 59, и 4-трифторметилтиобензоилхлорида (0,05 мл), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (65 мг, 73%). R_f=0,5 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]⁺=466. ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆): 1,75 (с, 3H), 5,41 (д, J=13,4 Гц, 1H), 5,50 (д, J=11,5 Гц, 1H), 5,57 (д, J=13,4 Гц, 1H), 6,45 (д, J=17,6 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=17,6, 11,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,91 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,03 (с, 1H) и 8,96 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): -42,0 (с, 3F).

Соединения примеров 61-67 получены согласно следующей общей схеме реакции:



Конечный продукт:

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H; Y=C-R₁₁;

R₁₁=CO₂H, CO₂Me, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CHFCH₂F;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-OCF₃.

Пример 61. N-[2-[6-Хлор-4-(1,2-дигидроксиэтил)-2Н-бензотриазол-2-ил]-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.077).

К раствору N-[2-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (0,25 г) в 5 мл смеси ТГФ и воды (10:1) добавляют периодат натрия (0,24 г, 2,1 экв.) и 4%-ный раствор тетроксида осмия в воде (17 мл, 5 мол.%). Через 2 ч стояния при комнатной температуре реакцию гасят 10%-ным раствором, экстрагируют этилацетатом и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА), для получения титульного соединения в виде белой твёрдой смеси диастереоизомеров (110 мг, 40%). R_f=0,35 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]⁺=484. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆): 1,74-1,75 (д, 3H), 3,40-3,56 (м, 1H), 3,67-3,82 (м, 1H), 4,78 (дт, J=17,3, 6,0 Гц, 1H), 5,01-5,12 (м, 1H), 5,35-5,43 (м, 1H), 5,43-5,51 (м, 1H), 5,61 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,93 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 2H), 7,98 (т, J=2,1 Гц, 1H) и 8,92 (д, 1H). ¹⁹F ЯМР (376

МГц, ДМСО- d_6): -57,1 (с, 3F).

Пример 62. N-[2-[6-Хлор-4-(1,2-дифторэтил)-2Н-бензотриазол-2-ил]-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.078).

К раствору N-[2-[6-хлор-4-(1,2-дигидроксиэтил)-2Н-бензотриазол-2-ил]-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (50 мг) в ДХМ (3 мл) добавляют Deoxofluor™ [бис-(2-метоксиэтил)аминотрифторид серы] (0,07 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА), для получения титульного соединения в виде белой твёрдой смеси диастереоизомеров (35 мг, 69%). R_f=0,7 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=488. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,88-1,89 (д, 3Н), 4,71-5,00 (м, 2Н), 5,19 (дд, J=13,7, 4,5 Гц, 1Н), 5,47 (т, J=13,9 Гц, 1Н), 5,99-6,25 (м, 1Н), 7,20 (д, J=18,7 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,53 (с, 1Н), 7,86 (д, J=8,7 Гц, 2Н) и 7,90 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -192,2 (с, 1F), -58,1 (с, 3F) и 3,1 (шир с, 1F).

Пример 63. N-[2-(6-Хлор-4-формил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.079)

Раствор N-[2-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (0,29 г) в 35 мл смеси ДХМ и метанола (3:1) обрабатывают газообразным озоном в течение 15 мин. После перемешивания в течение 1 ч при -78°C смесь продувают кислородом в течение 10 мин и затем гасят диметилсульфидом, а затем 10%-ным раствором тиосульфата натрия и разбавляют ДХМ (100 мл). Смесь разделяют и органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА), для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (0,23 г, 79%). R_f=0,6 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=452. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,58 (с, 3Н), 5,24 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 5,47 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,94 (шир с, 1Н), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 8,05 (м, 2Н), 8,22 (д, J=1,9 Гц, 1Н) и 10,34 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с 3F).

Пример 64. N-[2-(6-Хлор-4-диметиламинометил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.080).

К раствору N-[2-(6-хлор-4-формил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (0,18 г) в метаноле (3 мл) добавляют 2 М метанольный раствор диметиламина (0,24 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавляют декаборан (15 мг) и смесь перемешивают в течение ещё 1 ч перед концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (100 мг, 52%). R_f=0,2 (3:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=481. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,81 (с, 3Н), 2,31 (с, 6Н), 3,75 (д, J=13,5 Гц, 1Н), 3,92 (д, J=13,5 Гц, 1Н), 5,12 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 5,52 (д, J=13,7 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,36 (с, 1Н), 7,81 (д, J=1,7 Гц, 1Н) и 7,95 (шир д, J=8,7 Гц, 3Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Пример 65. N-[2-(6-Хлор-4-гидроксиметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.081).

К раствору N-[2-(6-хлор-4-формил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (150 мг) в этаноле (2 мл), охлаждённому на ледяной бане, добавляют триацетоксиборгидрид натрия (0,22 г). Через 6 ч стояния при комнатной температуре добавляют ещё 0,29 г триацетоксиборгидрида натрия и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водой, экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА), для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (100 мг, 67%). R_f=0,4 (3:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=454. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,87 (с, 3Н), 5,06 (с, 2Н), 5,15 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 5,43 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,43 (дт, J=1,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1Н) и 7,88 (д, J=8,8 Гц, 2Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Пример 66. 6-Хлор-2-[2-циано-2-({[4-(трифторметокси)фенил]карбонил}амино)пропил]-2Н-бензотриазол-4-карбоновая кислота (соединение № 1.082).

К раствору N-[2-(6-хлор-4-формил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (1,5 г) в смеси ТГФ (25 мл), трет-бутилола (10 мл) и 2-метил-2-бутина добавляют по каплям раствор гипохлорита натрия (0,9 г) и дигидрофосфат натрия (1,15 г) в воде (20 мл). Через 4 ч стояния при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой (50 мл) и подкисляют до pH 2 нормальной HCl. Белое твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме для получения титульного соединения (1,35 г, 87%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=468. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,72 (с, 3Н), 5,48-5,64 (м, 2Н), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,23 (д, J=1,8 Гц, 0Н) и 9,41 (шир с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -57,1 (с, 3F).

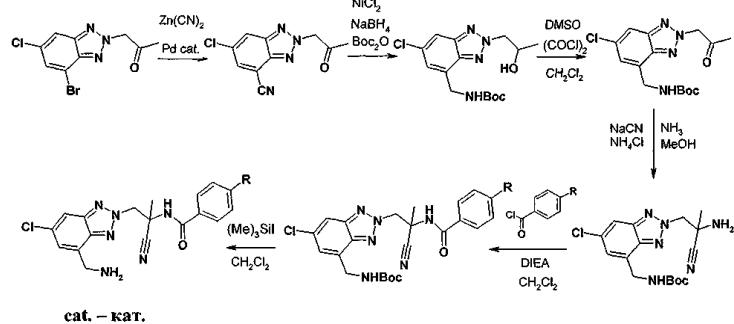
Пример 67. Метиловый эфир 6-хлор-2-[2-циано-2-({[4-(трифторметокси)фенил]карбонил}амино)пропил]-2Н-бензотриазол-4-карбоновой кислоты (соединение № 1.084).

2 М эфирный раствор триметилсилилдазометана добавляют к 6-хлор-2-[2-циано-2-({[4-

(трифторметокси)фенил]карбонил}амино)пропил]-2Н-бензотриазол-4-карбоновой кислоте (100 мг), растворённой в смеси (10:1, 2 мл) ТГФ и метанола. После стояния в течение ночи при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (42 мг, 40%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=482. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,75 (с, 3Н), 3,78 (с, 3Н), 5,44 (д, $J=13,3$ Гц, 1Н), 5,58 (д, $J=13,3$ Гц, 1Н), 7,50 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,92 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 8,02 (д, $J=1,9$ Гц, 1Н), 8,52 (д, $J=1,9$ Гц, 1Н) и 8,87 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -57,1 (с, 3F).

Получение 6-хлор-2-[2-циано-2-({[4-(трифторметокси)фенил]карбонил}амино)пропил]-2Н-бензотриазол-4-карбоновой кислоты описано в вышеуказанном примере 66.

Соединение примера 68 получено согласно следующей общей схеме реакции:



Конечный продукт:

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H; Y=C-CH₂NH₂;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 68. N-[2-(4-Аминометил-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.074).

К раствору трет-бутилового эфира {6-хлор-2-[2-циано-2-метил-2-(4-трифторметоксибензоиламино)этил]-2Н-бензотриазол-4-илметил}карбаминовой кислоты (100 мг) в ДХМ (2 мл) добавляют триметилсиллиодид (0,05 мл). Через 20 мин смесь гасят метанолом и концентрируют при пониженном давлении. Остаток переносят в этилацетат, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (70 мг, 87%). Rf=0,2 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=453. ^1H ЯМР: (500 МГц, хлороформ-д): 1,86 (с, 3Н), 4,21 (д, $J=3,4$ Гц, 2Н), 5,16 (д, $J=13,7$ Гц, 1Н), 5,43 (д, $J=13,8$ Гц, 1Н), 7,30 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,33 (д, $J=0,7$ Гц, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,75 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н) и 7,88 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -57,1 (с, 3F).

Исходное вещество трет-бутиловый эфир {6-хлор-2-[2-циано-2-метил-2-(4-трифторметоксибензоиламино)этил]-2Н-бензотриазол-4-илметил}карбаминовой кислоты [0,25 г, 60%, МС (ЭС): M/Z [M+H]=553] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования в качестве исходного вещества трет-бутилового эфира [2-(2-амино-2-циано-2-метилэтил)-6-хлор-2Н-бензотриазол-4-илметил]карбаминовой кислоты (0,28 г), который получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества трет-бутилового эфира [6-хлор-2-(2-оксопропил)-2Н-бензотриазол-4-илметил]карбаминовой кислоты (0,4 г), который получают следующим образом.

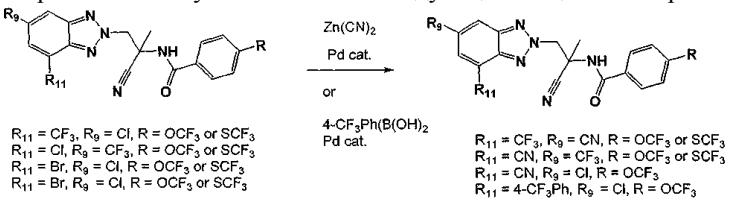
а. 1-(4-Бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-он (3,5 г), цианид цинка (2,8 г), порошок цинка (0,4 г) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий (0,62 г) нагревают в дегазированном диметилацетамиде (60 мл) при 60°C. После перемешивания в течение 2 ч смесь разбавляют водой. Образующийся твёрдый остаток отфильтровывают, промывают водой и переносят в этилацетат. Органический слой фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 6-хлор-2-(2-оксопропил)-2Н-бензотриазол-4-карбонитрила в виде белого твёрдого вещества (2 г, 70%). Rf=0,55 (1:1 ЭА/гептан). 1-(4-Бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть а, за исключением использования в качестве исходного вещества 7-бром-5-хлор-1Н-бензотриазола, описанной в примере 38, части а и б.

б. К раствору 6-хлор-2-(2-оксопропил)-2Н-бензотриазол-4-карбонитрила в метаноле (160 мл) при 0°C добавляют ди-трет-бутилкарбонат (7,6 г) и гексагидрат хлорида никеля (0,4 г) при последующем медленном добавлении в течение 1,5 ч боргидрида натрия (5,2 г). После перемешивания в течение ещё 1 ч смесь обрабатывают диэтилентриамином (1,8 мл), концентрируют при пониженном давлении, переносят в этилацетат и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения коричневого остатка (5,6 г), который содержит трет-бутиловый эфир [6-хлор-2-(2-гидроксипропил)-2Н-

бензотриазол-4-илметил]карбаминовой кислоты и дезгалогеновый аналог трет-бутилового эфира [2-(2-гидроксипропил)-2Н-бензотриазол-4-илметил]карбаминовой кислоты. Этот остаток прямо используют на третьей стадии без дополнительной очистки.

с. К раствору оксалилхлорида (0,8 мл) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляют при -78°C в атмосфере азота раствор ДМСО (1,2 мл) в ДХМ (10 мл). После перемешивания в течение 10 мин раствор неочищенного остатка, содержащего трет-бутиловый эфир 6-хлор-[2-(2-гидроксипропил)-2Н-бензотриазол-4-илметил]карбаминовой кислоты (1,45 г) в ДХМ (5 мл), добавляют по каплям в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 мин добавляют ТЭА (5 мл) в атмосфере азота и смеси дают нагреться до комнатной температуры. Смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения трет-бутилового эфира [6-хлор-2-(2-оксопропил)-2Н-бензотриазол-4-илметил]карбаминовой кислоты в виде жёлтого твёрдого вещества (0,4 г, 30%). R_f=0,45 (1:1 ЭА/гептан). ¹H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,41 (с, 9Н), 2,19 (с, 3Н), 4,71 (д, J=5,3 Гц, 2Н), 5,21 (шир с, 1Н), 5,50 (с, 2Н), 7,30 (д, J=0,8 Гц, 1Н) и 7,78 (д, J=1,3 Гц, 1Н).

Соединения примеров 69-74 получены согласно следующей общей схеме реакции:



cat. – кат.
or – или

Конечный продукт:

V=C-H; W=C-R₉; X=C-H; Y=C-R₁₁;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 69. N-[1-Циано-2-(4-циано-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.054).

N-[2-(4-Хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (100 мг, описанный в примере 19), цианид цинка (50 мг), порошок цинка (10 мг), 2-ди-трет-бутилфосфино-1,1'-бинафтил (40 мг) и трифторацетат палладия (34 мг) нагревают в атмосфере азота в дегазированном диметилацетамиде (1 мл) при 100°C в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (62 мг, 63%). R_f=0,6 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=483. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,77 (с, 3Н), 5,56 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 5,66 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,92 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 8,59 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н) и 9,02 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -61,0 (с, 3F) и -57,1 (с, 3F).

Пример 70. N-[1-Циано-2-(4-циано-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.055).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 69, за исключением использования N-[2-(4-хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (100 мг, описанного в примере 20), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (52 мг, 53%). R_f=0,5 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=499. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,77 (с, 3Н), 5,57 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 5,67 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 8,60 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 8,99 (с, 1Н) и 9,01 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,0 (с, 3F) и -61,0 (с, 3F).

Пример 71. N-[1-Циано-2-(6-циано-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.056).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 69, за исключением использования N-[2-(6-хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (100 мг, описанного в примере 32), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (44 мг, 45%). R_f=0,55 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=483. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,78 (с, 3Н), 5,53 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 5,68 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,32 (с, 1Н), 8,85 (с, 1Н) и 9,18 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -61,7 (с, 3F) и -57,2 (с, 3F).

Пример 72. N-[1-Циано-2-(6-циано-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.066).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 69, за исключением использования N-[2-(6-хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамида (590 мг, описанного в примере 33), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (320 мг, 55%). R_f=0,5 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=499. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,78 (с, 3Н), 5,53 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 5,69 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 7,79-7,91 (м, 4Н), 8,31 (с, 1Н), 8,94 (с, 1Н) и 9,18 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР

(376 МГц, ДМСО- d_6): -42,1 (с, 3F) и -61,7 (с, 3F).

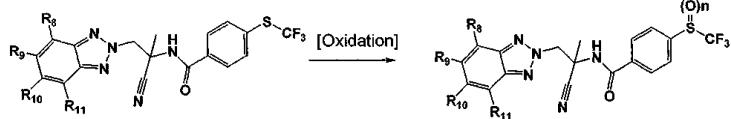
Пример 73. N-[2-(6-Хлор-4-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 1.067).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 69, за исключением использования N-[2-(4-бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (100 мг), описанного в примере 38, и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия (20 мг) в качестве палладиевого катализатора, не содержащего дополнительного фосфинового лиганда, и нагревания реакционной смеси при 60°C в течение 1 ч; титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (70 мг, 79%). Rf=0,6 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=449. ЯМР: (400 МГц, дихлорметан- d_2): 1,87 (с, 3H), 5,28 (д, J=13,7 Гц, 1H), 5,52 (д, J=13,7 Гц, 1H), 7,29-7,43 (м, 3H), 7,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87-7,95 (м, 2H) и 8,20 (д, J=1,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, дихлорметан- d_2): -58,5 (с, 3F).

Пример 74. N-2-[6-Хлор-4-((4-трифторметилфенил)-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.068).

N-[2-(4-Бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (120 мг), описанный в примере 38, бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия (20 мг), бис-(дibenзилиденакетон)палладий (20 мг), фторид калия (42 мг) и 4-трифторметилфенилборная кислота (45 мг) в ТГФ перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения смеси (1:1) титульного соединения и исходного вещества [110 мг, Rf=0,3 (3:7 ЭА/гептан)]. Эту смесь дополнительно очищают препаративной жидкостной хроматографией (метанол/вода) для получения титульного соединения в виде чистого твёрдого вещества (35 мг, 26%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=568. ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,74 (с, 3H), 1,84 (с, 1H), 5,39 (д, J=13,3 Гц, 1H), 5,64 (д, J=13,3 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,84 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,9 Гц, 2H), 8,12 (д, J=8,1 Гц, 2H) и 8,23 (д, J=1,8 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -61,8 (с, 3F) и -57,3 (с, 3F).

Соединения примеров 75-84 получают согласно следующей общей схеме реакции:



Oxidation - окисление

Конечный продукт:

V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R; R=S(O)_nCF₃; n=0, 1 или 2.

Пример 75. N-[1-Циано-2-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилсульфенилбензамид (соединение № 1.022).

3-Хлорпербензойную кислоту (77% чистоты, 0,13 г) добавляют при 0°C к раствору N-[1-циано-2-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамида (0,11 г, описанного в примере 22) в ДХМ. Реакционную смесь перемешивают в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют ДХМ, затем промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (60 мг, 53%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=447. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,77 (с, 3H), 5,4-5,65 (м, 2H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,02-8,07 (м, 4H), 7,94 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H) и 9,10 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -74,20 (с, 3F).

Пример 76. N-[2-(4-Хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилсульфенилбензамид (соединение № 1.023).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 75, за исключением использования N-[1-циано-1-метил-2-(4-хлор-6-трифторметилбензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамида, описанного в примере 20, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (60 мг, 53%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=524. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,78 (с, 3H), 5,46-5,56 (м, 2H), 7,94 (д, 1H, J=0,7 Гц), 8,01-8,07 (м, 4H), 8,56 (д, J=0,8 Гц, 1H) и 9,02 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): -74,27 (с, 3F) и -61,08 (с, 3F).

Пример 77. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилсульфенилбензамид (соединение № 1.024).

3-Хлорпербензойную кислоту (77% чистоты, 0,57 г) добавляют при 0°C к раствору N-[1-циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамида (0,3 г, описанного в примере 16) в ДХМ. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют ДХМ, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения

титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (100 мг, 32%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=490. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3H), 5,39-5,60 (м, 2H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99-8,08 (м, 4H), 8,18 (дд, J=1,5, 0,9 Гц, 1H), и 9,04 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -74,24 (с, 3F).

Пример 78. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилсульфонилбензамид (соединение № 1.025).

Неочищенный остаток, описанный в экспериментальной части примера 77, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА), также содержит сульфон, соответствующий титльному соединению в виде белого твёрдого вещества (100 мг, 31%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=506. ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3H), 5,51 (дд, J=60,1, 13,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,12-8,17 (м, 2H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 2H) и 9,19 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -78,70 (с, 3F).

Пример 79. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилсульфонилбензамид (соединение № 1.026).

3-Хлорпербензойную кислоту (60 мг) добавляют при 0°C к раствору N-[1-циано-1-метил-2-(5-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1этил]-4-трифторметилтиобензамида (50 мг, описанного в примере 11) в ДХМ. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре, затем добавляют ещё 3-хлорпербензойную кислоту (60 мг) и реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют ДХМ, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (42 мг, 79%). $R_f=0,5$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=506. ¹H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d): 1,90 (с, 3H), 5,40 (дд, J=120,3, 13,8 Гц, 2H), 7,38 (шир с, 1H), 7,66 (дд, J=9,1, 1,5 Гц, 1H), 8,07-8,14 (м, 2H), 8,16-8,23 (м, 2H) и 8,26 (шир с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d): -78,33 (с, 3F) и -63,04 (с, 3F).

Пример 80. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-этил]-4-трифторметилсульфонилбензамид (соединение № 1.027).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 79, за исключением использования N-[1-циано-2-(5-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамида (50 мг, описанного в примере 22), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (35 мг, 65%). $R_f=0,4$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=463. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,76 (с, 3H), 5,44-5,65 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,6 Гц, 2H), 8,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,79 (с, 1H) и 9,26 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -78,67 (с, 3F).

Пример 81. N-[2-(4-Хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилсульфонилбензамид (соединение № 1.028).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 77, за исключением использования N-[2-(4-хлор-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамида (50 мг, описанного в примере 20), и 6-кратного избытка 3-хлорпербензойной кислоты (77% чистоты, 130 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (35 мг, 66%). $R_f=0,65$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=540. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,78 (с, 3H), 5,59 (дд, J=58,3, 13,3 Гц, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,58 Гц, 2H), 8,57 (с, 1H) и 9,17 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -78,73 (с, 3F) и -61,08 (с, 3F).

Пример 82. N-[2-(2Н-Бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилсульфонилбензамид (соединение № 1.029).

Периодат натрия (200 мг) и хлорид рутения (10 мг) добавляют к раствору N-[2-(2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамида (100 мг, описанному в примере 6), в смеси ацетонитрил-вода (2:1). Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч, после чего смесь разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический фильтрат сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (50 мг, 46%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=438. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3H), 5,39-5,53 (м, 2H), 7,47 (дд, J=6,6, 3,1 Гц, 2H), 7,95 (дд, J=6,6, 3,1 Гц, 2H), 8,17 (д, J=8,6 Гц, 2H), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 2H) и 9,25 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -78,66 (с, 3F).

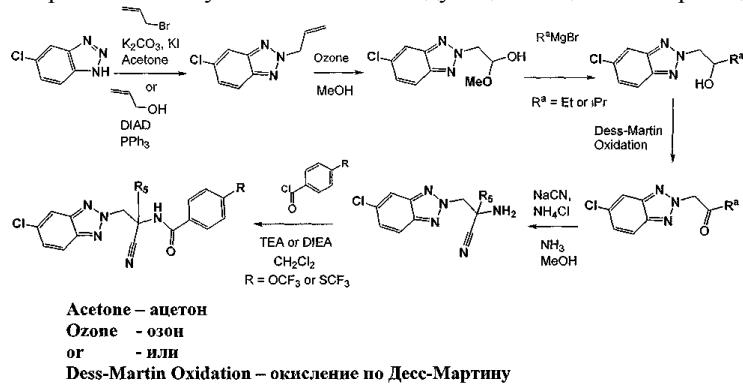
Пример 83. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилсульфонилбензамид (соединение № 1.030).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 77, за исключением использования N-[1-циано-1-метил-2-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамида (50 мг, описанного в примере 8), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (40 мг, 37%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=452. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,73 (с, 3H), 5,34-5,47 (м, 2H), 7,30 (дд, J=8,8, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,32 (д, J=8,4 Гц, 2H) и 9,24 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -78,67 (с, 3F).

Пример 84. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилсульфонил-бензамид (соединение № 1.031).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 79, за исключением использования N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилсульфонил-бензамид (50 мг, описанного в примере 3), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (120 мг, 45%). $R_f=0,6$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M+H]=472. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,75 (с, 3H), 5,41-5,52 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,14-8,32 (м, 4H) и 9,25 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -78,67 (с, 3F).

Соединения примеров 85-88 получают согласно следующей общей схеме реакции:



Конечный продукт:

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H; Y=C-H;

Q=P=N;

R3=R4=H; a=1; R6=H;

Z=C(O); R7=п-фенил-R; R=OCF₃ или SCF₃.

Пример 85. N-{1-[5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-цианопропил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.047).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 79, за исключением использования 2-амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]бутиронитрила титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=438. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,29 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,72-1,94 (м, $J=14,4$, 7,4 Гц, 1H), 2,29 (м, $J=14,3$, 7,4 Гц, 1H), 5,23 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 5,47 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,33 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,40 (дд, $J=9,1$, 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=8,7$ Гц, 2H) и 7,87 (д, $J=1,2$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с 3F).

2-Амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]бутиронитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)бутан-2-она, который получают следующим образом.

а. Раствор 5-хлор-2Н-бензотриазола (1,53 г) в ТГФ добавляют при 0°C к смеси диметилсульфокислоты (2 мл), трифенилфосфина (2,9 г) и аллилового спирта (1,4 мл) в ТГФ. После перемешивания в течение 1 ч смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 2-аллил-5-хлор-2Н-бензотриазола (1,02 г, 53%). Смесь 1-аллил-5-хлор-1Н-бензотриазола и 1-аллил-6-хлор-1Н-бензотриазола также регенерируют (0,9 г, 47%). В качестве альтернативы 2-аллил-5-хлор-2Н-бензотриазол [4,87 г, 25%, $R_f=0,4$ (1:3 ЭА/гептан)] получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть а, за исключением использования 3-бромпропена. Аналогично, смесь 1-аллил-5-хлор-1Н-бензотриазола и 1-аллил-6-хлор-1Н-бензотриазола также регенерируют [10,81 г, 56%, $R_f=0,2$ (1:3 ЭА/гептан)].

б. 2-Алил-5-хлор-2Н-бензотриазол, растворённый в смеси ДХМ и метанола, обрабатывают газообразным озоном в течение 30 мин. После перемешивания в течение 1 ч при -78°C смесь продувают в течение 10 мин кислородом и затем гасят диметилсульфидом с последующей обработкой 10% раствором тиосульфата натрия и разбавляют ДХМ (100 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для количественного выделения 2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метоксиэтанола.

с. К раствору 2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метоксиэтанола (300 мг) в ТГФ добавляют 2 М раствор этилмагнийбромида, реагента Гринья (1,6 мл) при -78°C в атмосфере азота, и смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры. Смесь гасят насыщенным раствором хлорида аммония, а затем сульфатом магния. Образующиеся твёрдые вещества отфильтровывают и органический слой концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)бутан-2-ола (107 мг). $R_f=0,7$ (2:1 ЭА/гептан).

д. 1-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)бутан-2-ол в ДХМ взаимодействует с периодинаном Десса-Мартина After. После перемешивания при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-

2-ил)бутан-2-она.

Пример 86. N-{1-[(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-цианопропил}-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.048).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]бутиронитрила, описанного в примере 85, и 4-трифторметилбензоилхлорида титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=454. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,29 (т, J=7,4 Гц, 3Н), 1,77-1,94 (м, J=14,4, 7,4, 7,4, 7,3 Гц, 1Н), 2,16-2,36 (м, J=14,4, 7,4, 7,4, 7,3 Гц, 1Н), 5,23 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 5,47 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 7,39 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1Н), 7,73-7,79 (м, 2Н), 7,79-7,85 (м, 3Н) и 7,87 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,3 (с, 3F).

Пример 87. N-{1-[(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-3-метилбутил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.049).

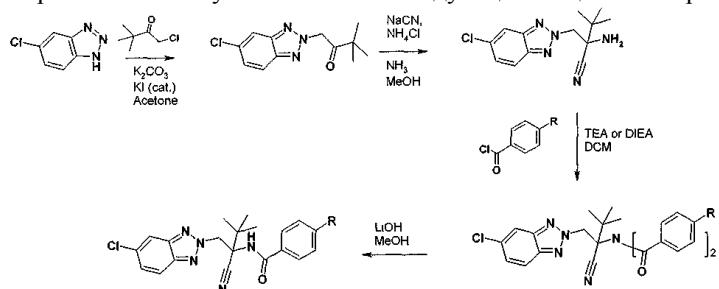
При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-4-метилпентанонитрила, титульное соединение выделяют в виде твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=466. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,11 (д, J=6,4 Гц, 3Н), 1,14 (д, J=6,3 Гц, 3Н), 1,79-1,90 (м, 1Н), 2,05-2,21 (м, 2Н), 5,27 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 5,48 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,39 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1Н), 7,78-7,86 (м, 3Н) и 7,87 (д, J=1,8 Гц, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-4-метилпентанонитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть б, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-4-метилпентан-2-она. 1-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-4-метилпентан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 85, части а-д, за исключением использования изопропилмагнийбромида в качестве реагента Гриньера в части с.

Пример 88. N-{1-[(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-3-метилбутил}-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.050).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-4-метилпентанонитрила, описанного в примере 87, и 4-трифторметилбензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде твёрдого вещества. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,11 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3Н), 1,78-1,91 (м, 1Н), 2,06-2,21 (м, 2Н), 5,27 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 5,49 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 7,40 (дд, J=9,1, 1,8 Гц, 1Н), 7,75-7,80 (м, 2Н), 7,80-7,86 (м, 3Н) и 7,87 (дд, J=1,8, 0,5 Гц, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,2 (с, 3F).

Соединения примеров 89 и 90 получают согласно следующей общей схеме реакции:



(cat.) – (кат.)
Acetone – ацетон
or – или

Конечный продукт:

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H; Y=C-H;

Q=P=N⁺;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=трет-бутил; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 89. N-{1-[(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-2,2-диметилпропил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.051).

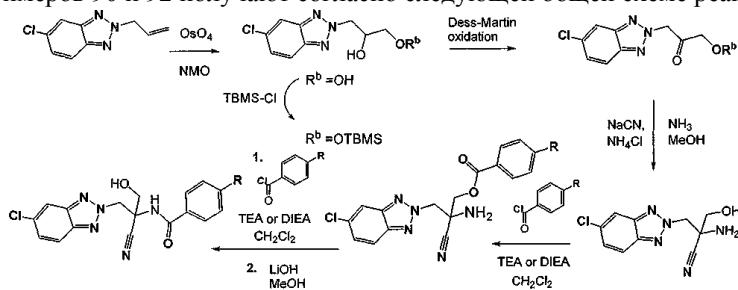
При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-3,3-диметилбутиронитрила, было выделено бис-амидопроизводное, N-{1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-2,2-диметилпропил}-4-трифторметокси-N-(4-трифторметоксибензоил)бензамид вместо титульного соединения. МС (ЭС): M/Z [M+H]=654. Последующая обработка гидроксидом лития в метаноле и очистка хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) приводит к титльному соединению в виде твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=466. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 5,17 (с, 9Н), 5,34 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 5,51 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,38 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1Н), 7,79 (дд, J=9,1, 0,6 Гц, 1Н), 7,84 (дд, J=1,8, 0,6 Гц, 1Н) и 7,89 (д, J=8,8 Гц, 2Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-2-[5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил]метил]-3,3-диметилбутиронитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением использования 1-хлор-3,3-диметилбутан-2-она вместо хлорацетона в части а.

Пример 90. N-{1-[(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-2,2-диметилпропил}-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.052).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-3,3-диметилбутиронитрила, описанного в примере 89, и 4-трифторметилбензоилхлорида, было выделено бис-амидопроизводное, N-{1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-2,2-диметилпропил}-4-трифторметилтио-N-(4-трифторметилтиобензоил)бензамид вместо титульного соединения. МС (ЭС): M/Z [M+H]=686. Последующая обработка гидроксидом лития в метаноле и очистка хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) приводит к титльному соединению в виде твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=482. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,17 (с, 9Н), 5,35 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 5,51 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 7,38 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1Н), 7,75-7,82 (м, 3Н), 7,84 (дд, J=1,8, 0,6 Гц, 1Н) и 7,85-7,91 (м, 2Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,3 (с, 3F).

Соединения примеров 90 и 92 получают согласно следующей общей схеме реакции:



Dess-Martin Oxidation – окисление по Десс-Мартину

Конечный продукт:

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H; Y=C-H;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₂OH; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 91. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(гидроксиметил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.058).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-(гидроксиметил)пропионитрила, было выделено сложно-эфирное производное, 2-амино-3-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-цианопропиловый эфир 4-трифторметоксибензойной кислоты вместо титульного соединения. Этот эфир взаимодействует с дополнительным количеством 4-трифторметоксибензоилхлорида, затем обрабатывают гидроксидом лития в метаноле и очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=440. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 3,27 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 3,94 (дд, J=11,9, 7,3 Гц, 1Н), 4,30 (дд, J=11,9, 5,9 Гц, 1Н), 5,43 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 5,48 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,43 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,82-7,89 (м, 3Н) и 7,90 (дд, J=1,8, 0,6 Гц, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-(гидроксиметил)пропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть б, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(трет-бутилдиметилсилокси)-3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-она, который получают следующим образом (трет-бутилдиметилсилильную защитную группу удаляют в условиях реакции Стрекера).

а. К раствору 2-аллил-5-хлор-2Н-бензотриазола (5,2 г), описанного в примере 85, часть а, в смеси (10:1) ТГФ и воды (45 мл), добавляют 50% раствор 4-метилморфолин-N-оксида в воде (7 мл) и далее 4% раствор тетроксида осмия в воде (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре смесь гасят 10% раствором тиосульфата натрия, экстрагируют этилацетатом и концентрируют при пониженном давлении. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения 3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-1,2-диола (4,8 г, 79%), который используют непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

б. К раствору 3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-1,2-диола (1,09 г) в ДХМ при 0°C добавляют имидазол (0,65 г) и трет-бутилдиметилсилильный хлорид (0,8 г). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь разбавляют ДХМ, промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения 1-(трет-бутилдиметилсилокси)-3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-ола (1,5 г, 85%). R_f=0,55 (1:1 ЭА/гептан).

1-(трет-Бутилдиметилсилокси)-3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-ол (1,5 г) в ДХМ (20

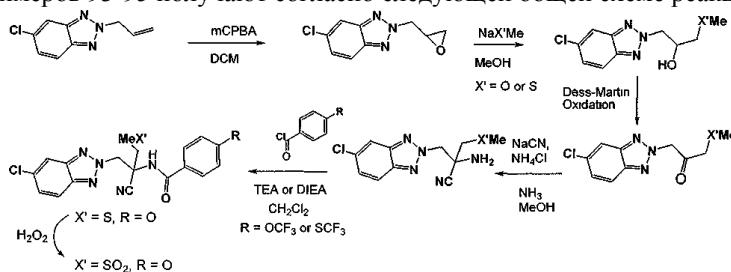
мл) взаимодействует с периодинаном Десса-Мартина (2,1 г).

После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 1-(трет-бутилдиметилсилокси)-3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)пропан-2-она (1,2 г).

Пример 92. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(гидроксиметил)этил]-4-трифторметильтиобензамид (соединение № 1.059).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-(гидроксиметил)пропионитрила, описанного в примере 91, и 4-трифторметильтиобензоилхлорида, было выделено сложноэфирное производное, 2-амино-3-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-цианопропиловый эфир 4-трифторметильтиобензойной кислоты вместо титульного соединения. Этот эфир взаимодействует с дополнительным количеством 4-трифторметильтиобензоилхлорида, затем смесь обрабатывают гидроксидом лития в метаноле и очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=456. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 3,31 (шир с, 1H), 3,94 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 5,43 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=9,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,84-7,87 (м, 3H) и 7,90 (дд, $J=1,8, 0,6$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,2 (с, 3F).

Соединения примеров 93-95 получают согласно следующей общей схеме реакции:



Dess-Martin Oxidation – окисление по Десс-Мартину

Конечный продукт:

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H; Y=C-H;

Q=P=N;

R3=R4=H; a=1; R5=CH2X'Me; R6=H;

Z=C(O); R7=п-фенил-R; R=OCF3 или SCF3.

Пример 93. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(метилтиометил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.061).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-(метилтиометил)пропионитрила титульное соединение выделяют в виде твёрдого вещества МС (ЭС): M/Z [M+H]=470. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 2,41 (с, 3H), 3,07 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 3,52 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 5,47 (дд, 2H), 7,34 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,41 (дд, $J=9,1, 1,8$ Гц, 2H) и 7,79-7,94 (м, 5H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-(метилтиометил)пропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-3-(метилтио)пропан-2-она, который получают следующим образом.

а. К раствору 2-аллил-5-хлор-2Н-бензотриазола (5,0 г), описанного в примере 85, часть а, в ДХМ (50 мл), добавляют мета-хлорпербензойную кислоту (8,5 г, 55% чистоты). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч смесь фильтруют через слой основного оксида алюминия. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 5-хлор-2-оксирилметил-2Н-бензотриазола (0,7 г). $R_f=0,55$ (2:1 ЭА/гептан).

б. К раствору 5-хлор-2-оксирилметил-2Н-бензотриазола (306 мг) в метаноле (5 мл) добавляют тиометоксид натрия (307 мг). После перемешивания при комнатной температуре смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-3-(метилтио)пропан-2-ола, который используют непосредственно на следующей стадии окисления.

с. 1-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-3-(метилтио)пропан-2-ол в ДХМ (5 мл) взаимодействует с периодинаном Десса-Мартина (720 мг). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 1-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-3-(метилтио)пропан-2-она (149 мг, 40% после двух стадий).

Пример 94. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(метоксиметил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.062).

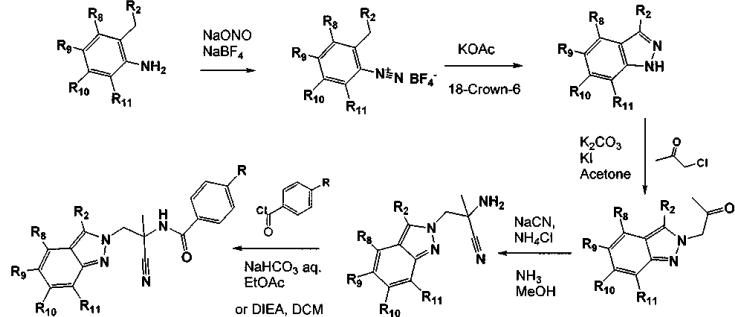
При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-(метоксиметил)пропионитрила, титульное соединение выделяют в виде твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=454. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 3,52 (с, 3H), 3,71 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,12 (д, J=9,7 Гц, 1H), 5,37-5,47 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,40 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H) и 7,81-7,90 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-2-(метоксиметил)пропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-3-метоксипропан-2-она. 1-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-3-метоксипропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 93, части а-с, за исключением использования метоксида натрия в части b.

Пример 95. N-[2-(5-Хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(метансульфонилметил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.063).

К раствору N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(метилтиометил)этил]-4-трифторметоксибензамида (36 мг) в смеси ДХМ и ТФУ добавляют 3 капли пероксида водорода (30 мас.% в воде). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь концентрируют при пониженном давлении для получения титульного соединения в виде твёрдого вещества. МС (ЭС): M/Z [M+H]=502. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-д₆): 3,03 (с, 3H), 4,13 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,20 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 7,43 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,7, 0,8 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,81-7,90 (м, 2H), 7,91-8,00 (м, 2H), 8,05 (дд, J=1,9, 0,6 Гц, 1H) и 8,29 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-д₆): -57,1 (с, 3F).

Соединения примеров 96-104 получены согласно следующей общей схеме реакции:



18-Краун-6 – 18-Краун-6; Ацетон – ацетон

Конечный продукт:

V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 96. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-нитро-2Н-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.001).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-метил-3-(5-нитро-2Н-индазол-2-ил)пропионитрила (62 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества. (100 мг, 91%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=434. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-д₆): 1,72 (с, 3H), 5,21 (кв, J=13,7 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,81 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,01 (дд, J=2,2 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,94 (д, J=2,0 Гц, 1H) и 8,99 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-д₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-метил-3-(5-нитро-2Н-индазол-2-ил)пропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением использования в качестве исходного вещества коммерчески доступного 5-нитро-1Н-индазола (7 г), полумолярного эквивалента карбоната калия (3,1 г), одного эквивалента иодида калия (9,2 г) и нагревания смеси при кипячении в ацетоне для выделения требуемого 1-(5-нитро-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (890 мг, 9,5%) наряду с 1-(5-нитро-2Н-индазол-1-ил)пропан-2-оном в части а.

Пример 97. N-[1-Циано-1-метил-2-(5-нитро-2Н-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.002).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5-нитро-2Н-индазол-2-ил)пропионитрила (62 мг, описанного в примере 96) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (96 мг, 84%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=450. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-д₆): 1,72 (с, 3H), 5,22 (кв, 2H), 7,81 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,86-7,90 (м, 2H), 7,92-7,97 (м, 2H), 8,00-8,05 (м, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,95 (д, J=1,9 Гц, 1H) и 9,07 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-д₆): -41,9 (с, 3F).

Пример 98. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.003).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (60 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (80 мг, 78%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=457. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,70 (с, 3Н), 5,11 (д, 1Н), 5,23 (д, 1Н), 7,51 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,53 (с, 1Н), 8,94 (д, J=2,0 Гц, 1Н) и 8,95 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением использования в качестве исходного вещества 5,7-дихлор-1Н-индазол (3 г) и нагревания смеси при кипячении в ацетоне для выделения требуемого 1-(5,7-дихлор-1Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (1,7 г, 44%) вместе с 1-(5,7-дихлор-1Н-индазол-1-ил)пропан-2-оном (1,2 г, 30%) в части а.

5,7-Дихлор-1Н-индазол получают, как изложено ниже, использованием процедур, описанных в литературе для получения индазолов, замещённых в шестичленном цикле, см., например, R.A. Bartsch, et al. J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 1063 и P. Schumann et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11, 1153.

а. К суспензии 2,4-дихлор-6-метиланилина (5 г) в смеси хлористо-водородной кислоты (7,5 мл) и воды (7,5 мл) медленно добавляют при 0°C раствор нитрита натрия (2 г) в минимальном количестве воды. После того как все твёрдые исходные вещества будут израсходованы, образуя жёлтую смесь, добавляют раствор тетрафторбората натрия (4,4 г) в воде (10 мл). После перемешивания в течение 45 мин при 0°C образовавшиеся твёрдые вещества отфильтровывают, промывают охлаждённым метанолом, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме для получения тетрафторбората 2,4-дихлор-6-метилбензодиазония (5,7 г).

б. Смесь тетрафторбората 2,4-дихлор-6-метилбензодиазония (5,5 г), 18-краун-6 (271 мг) и ацетата калия (4 г) перемешивают в хлороформе (60 мл) в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Образующуюся неочищенную смесь экстрагируют этилацетатом, промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения 5,7-дихлор-1Н-индазола в виде бледно коричневого твёрдого вещества (3 г).

Пример 99. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.005).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)пропионитрила (60 мг, описанного в примере 98), 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (80 мг, 76%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=473. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,70 (с, 3Н), 5,11 (д, 1Н), 5,25 (д, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,84-7,91 (м, 3Н), 7,95 (д, 2Н), 8,54 (с, 1Н) и 9,03 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,0 (с, 3F).

Пример 100. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 2.004).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)пропионитрила (60 мг, описанного в примере 98) и 4-феноксибензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (90 мг, 87%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=465. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,71 (с, 3Н), 5,12 (д, 1Н), 5,21 (д, 1Н), 7,04-7,13 (м, 4Н), 7,23 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,41-7,51 (м, 3Н), 7,85-7,92 (м, 3Н), 8,52 (с, 1Н) и 8,80 (с, 1Н).

Пример 101. N-[2-(5-Хлор-7-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.006).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-хлор-7-метил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (58 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (73 мг, 72%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=437. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,69 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 5,05 (д, 1Н), 5,19 (д, J=13,7 Гц, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,65 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 8,36 (с, 1Н) и 8,89 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-хлор-7-метил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением использования в качестве исходного вещества 5-хлор-7-метил-1Н-индазола (6,9 г) и нагревания смеси кипячением в ацетоне в течение 1,5 дней для получения 1-(5-хлор-7-метил-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (1,9 г) в части а.

5-Хлор-7-метил-1Н-индазол получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 98, часть а, и за исключением использования в качестве исходного вещества 4-хлор-2,6-диметиланилина (5 г).

Пример 102. N-[2-(5-Хлор-7-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.007).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5-хлор-7-метил-2Н-индазол-2-ил)пропионитрила (58 мг, описанного в примере 101) и

4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (77 мг, 73%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=453. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,69 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,05 (д, 1H), 5,21 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,87 (д, 2H), 7,94 (д, 2H), 8,37 (с, 1H) и 8,97 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,0 (с, 3F).

Пример 103. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 2.010).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5,7-дихлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (40 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (60 мг, 90%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=471. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,82 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 4,98 (д, 1H), 5,08 (д, J=13,7 Гц, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,91 (д, 1H), 8,00-8,04 (м, 2H) и 9,09 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

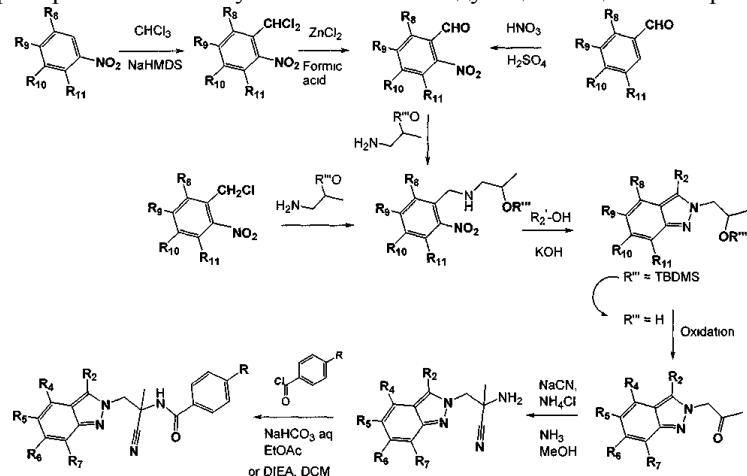
2-Амино-3-(5,7-дихлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, части а и б, за исключением использования 5,7-дихлор-3-метил-1Н-индазола (400 мг) и нагревания смеси кипячением в ацетоне для выделения 1-(5,7-дихлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (140 мг) в части а.

5,7-Дихлор-3-метил-1Н-индазол получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 98, части а и б, за исключением использования в качестве исходного вещества 2,4-дихлор-6-этиланилина (2,9 г), который получают хлорированием 6-этиланилина (10 г) N-хлорсукцинимидом (22 г) в ацетонитриле (80 мл).

Пример 104. N-[2-(5,7-Дихлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.011).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(5,7-дихлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)пропионитрила (40 мг, описанного в примере 103) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (64 мг, 92%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=487. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,83 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 5,00 (д, 1H), 5,06 (д, 1H), 7,45 (дд, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,91 (дд, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 2H) и 9,16 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,0 (с, 3F).

Соединения примеров 105-131 получены согласно следующей общей схеме реакции:



Formic acid – муравьиная кислота
aq. – водн.
Oxidation – окисление

Конечный продукт:

V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₂=O-C₁-C₄-алкил, O-C₁-C₄-алкил-O-C₁-C₄-алкил, O-C₁-C₄-NH-C₁-C₄-алкил, O-C₁-C₄-N-(C₁-C₄-алкил)₂;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 105. N-[2-(6-Хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 2.008).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (40 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (60 мг, 88%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=453. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,71 (с, 3H), 4,19 (с, 3H), 4,76 (д, 1H), 4,88 (д, 1H), 6,87 (дд, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 7,50-7,55 (м, 3H), 7,89 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2H) и 8,92 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (475 мг, 93%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (462 мг), который получают следующим образом.

а. К раствору 4-хлор-2-нитробензальдегида (4 г) в диоксане (35 мл) добавляют 2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропиламин (6,1 г, 1,5 экв.) в метаноле (15 мл) с последующим добавлением уксусной кислоты (1,9 мл) в метаноле (15 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляют молярный раствор цианоборгидрида натрия в ТГФ (22 мл). Через 30 мин реакционную смесь гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]- (4-хлор-2-нитробензил)амина (5,9 г, 77%). 2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)пропиламин получают при взаимодействии 1-аминопропан-2-ола с 2-трет-бутилдиметилсилхлоридом и имидазолом в ДХМ в течение 2 ч при комнатной температуре с последующей обработкой водой.

б. Гидроксид калия (0,72 г) добавляют к перемешиваемому раствору [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]- (4-хлор-2-нитробензил)амина (3 г) в метаноле (30 мл). После перемешивания при 60°C в течение ночи реакционную смесь гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-3-метокси-2Н-индазола (2,2 г, 87%).

К раствору 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-3-метокси-2Н-индазола (1 г) в ТГФ (35 мл) добавляют раствор трет-бутиламмонийфторида (1 М в ТГФ, 3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч реакционную смесь гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для количественного получения 1-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-ол в виде твёрдого вещества (0,85 г).

д. Раствор диметилсульфоксида (1 мл) в ДХМ добавляют при -78°C к раствору оксалилхлорида (0,6 мл) в ДХМ. После перемешивания в течение 30 мин при -78°C добавляют раствор 1-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-ола (0,85 г) в ДХМ. После перемешивания в течение 30 мин при -78°C добавляют дизопропилэтиламин (3,4 мл) и ещё через 30 мин реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 1,5 ч перед концентрированием при пониженном давлении.

Остаток реакционной смеси переносят в смесь этилацетата и насыщенного солевого раствора. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения 1-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она в виде твёрдого вещества (0,46 г, 55%).

В качестве альтернативы [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]- (4-хлор-2-нитробензил)амин, описанный в части а, получают следующим образом.

с. К суспензии 2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропиламина (9 экв.) в ТГФ медленно добавляют 4-хлор-2-нитробензилхлорид в ТГФ при интенсивном перемешивании. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который растирают в порошок в диэтиловом эфире и фильтруют. Эфирную фракцию собирают и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]- (4-хлор-2-нитробензил)амина.

Пример 106. N-[2-(6-Хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.009).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (40 мг, описанного в примере 105) и 4-трифторметилтиобензойлхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (65 мг, 91%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=469. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,71 (с, 3H), 4,20 (с, 3H), 4,76 (д, 1H), 4,89 (д, 1H), 6,87 (дд, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,86-7,91 (м, 3H), 7,97 (д, 2H) и 9,01 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -41,9 (с, 3F).

Пример 107. N-[2-(5-Хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 2.012).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (57 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (84 мг, 86%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=453. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,70 (с, 3H), 4,18 (с, 3H), 4,77 (д, 1H), 4,90 (д, 1H), 7,16 (дд, J=9,3, 1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,94 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 2H) и 8,92 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (114 мг, 73%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования 1-(5-

хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (140 мг). 1-(5-Хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части а-д, за исключением использования 5-хлор-2-нитробензальдегида (2 г) и триацетоборгидрида натрия (3,4 г) в части а для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[5-хлор-2-нитробензил]амина (2,2 г, 56%).

Пример 108. N-[2-(5-Хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.013).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (57 мг, описанного в примере 107) и 4-трифторметилтиобензойилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (96 мг, 95%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=469. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,70 (с, 3Н), 4,19 (с, 3Н), 4,77 (д, 1Н), 4,90 (д, 1Н), 7,16 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=9,4 Гц, 1Н), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,92-8,01 (м, 3Н) и 9,00 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -41,9 (с, 3F).

Пример 109. N-[2-(5-Хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.014).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (52 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (85 мг, 97%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=467. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,71 (с, 3Н), 4,52 (кв, J=6,9 Гц, 2Н), 4,78 (д, 1Н), 4,92 (д, 1Н), 7,16 (дд, J=9,3, 2,0 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,87 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 2Н) и 8,91 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (104 мг, 72%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть б, за исключением использования в качестве исходного соединения 1-(5-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (131 мг). 1-(5-Хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части а-д, за исключением использования 5-хлор-2-нитробензальдегида (2 г) и триацетоксиборгидрида натрия (3,4 г) в части а и использования этанола вместо метанола в части б.

Пример 110. N-[2-(5-Хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.015).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (52 мг, описанного в примере 109) и 4-трифторметилтиобензойилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (83 мг, 93%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=483. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,71 (с, 3Н), 4,52 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 4,78 (д, 1Н), 4,93 (д, 1Н), 7,16 (дд, J=9,3, 1,9 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 7,85-7,89 (м, 3Н), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 2Н) и 8,99 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,0 (с, 3F).

Пример 111. N-[1-Циано-2-(3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.016).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (52 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (140 мг, 77%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=419. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,72 (с, 3Н), 4,19 (с, 3Н), 4,77 (д, 1Н), 4,90 (д, 1Н), 6,88 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=8,9, Гц, 1Н), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,82 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=6,7 Гц, 2Н) и 8,95 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (130 мг, 83%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть б, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (138 мг). 1-(3-Метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части а-д, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-нитробензальдегида (2,5 г) в части а.

Пример 112. N-[2-(6-Хлор-3-(2-метоксиэтокси)-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.017).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-(2-метоксиэтокси)-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (60 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (41 мг, 43%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=497. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,70 (с, 3Н), 3,27 (с, 3Н), 3,61 (дд, J=5,2, 3,7 Гц, 2Н), 4,58 (дд, J=4,9, 3,9 Гц, 2Н), 4,79 (д, 1Н), 4,92 (д, 1Н), 6,90 (дд, J=9,0, 1,8 Гц, 1Н), 7,53-7,55 (м, 3Н), 7,82 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,98 (д, 2Н) и 8,93 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-(2-метоксиэтокси)-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (60 мг, 61%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть б, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-[6-хлор-3-(2-метоксиэтокси)-2Н-индазол-2-ил]пропан-2-она (90 мг). 1-[6-Хлор-3-(2-метоксиэтокси)-2Н-индазол-2-ил]пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части а-д, за исключением использования 2-метоксиэтанола вместо метанола в части б.

Пример 113. N-[2-(6-Хлор-3-(2-диметиламиноэтокси)-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.018).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-(2-диметиламиноэтокси)-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (60 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (44 мг, 46%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=510. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,90 (с, 3Н), 2,43 (с, 6Н), 2,85 (дд, J=5,8, 4,8 Гц, 1Н), 2,95 (дд, J=6,9, 4,8 Гц, 1Н), 4,52 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 4,69 (дд, J=10,3, 5,7, 4,9 Гц, 1Н), 4,80 (дд, J=10,2, 6,9, 4,7 Гц, 1Н), 4,90 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 6,92 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,47 (дд, J=1,6, 0,6 Гц, 1Н), 7,64 (дд, J=9,0, 0,6 Гц, 1Н) и 9,00 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-(2-диметиламиноэтокси)-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (127 мг, 78%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-[6-хлор-3-(2-диметиламиноэтокси)-2Н-индазол-2-ил]пропан-2-она (150 мг). 1-[6-Хлор-3-(2-диметиламиноэтокси)-2Н-индазол-2-ил]пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 2-диметиламиноэтанола вместо метанола в части b.

Пример 114. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.020).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (196 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (147 мг, 46%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=487. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,96 (с, 3Н), 4,42 (с, 3Н), 4,53 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 4,88 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 7,31 (д, 2Н), 7,35 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,01-8,10 (м, 2Н) и 9,13 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она. 1-(4,6-Дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 3,5-дихлор-2-нитробензальдегида (2,1 г) и декаборана (0,41 г) в части a для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[3,5-дихлор-2-нитробензил]амина (1,2 г, 32%). 3,5-Дихлор-2-нитробензальдегид (2,2 г, 79%) получают нитрованием 3,5-дихлорбензальдегида (2,2 г) в смеси азотной кислоты (1,5 мл) и серной кислоты (8 мл) при 0°C в течение 30 мин.

Пример 115. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.019).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (181 мг, описанного в примере 114) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (161 мг, 51%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=503. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,96 (с, 3Н), 4,42 (с, 3Н), 4,53 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 4,88 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 8,02-8,09 (м, 2Н) и 9,21 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,4 (с, 3F).

Пример 116. N-[1-Циано-2-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.021).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (30 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (45 мг, 92%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=487. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,75 (с, 3Н), 4,12 (с, 3Н), 4,94 (с, 2Н), 7,17 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,63 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 2Н) и 8,95 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(4,6-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (60 мг, 32%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(4,6-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (170 мг). 1-(4,6-Дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 2,4-дихлор-6-нитробензальдегида (1 г) в части a для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[2,4-дихлор-6-нитробензил]амина (0,6 г, 37%). 2,4-Дихлор-6-нитробензальдегид получают следующим образом.

К раствору 1,3-дихлор-5-нитробензола (7,7 г) и хлороформа (4 мл) в смеси ТГФ и ДМХ (1:1,5, 100 мл) медленно добавляют при -78°C одномолярный раствор гексаметилдисилазана натрия (NaHMDS) в ТГФ (7,7 мл). После перемешивания в течение 30 мин реакцию гасят при -78°C метанольным раствором хлористо-водородной кислоты и дают нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который содержит 70% 1,5-дихлор-2-дихлорметил-3-нитробензол.

Смесь 1,5-дихлор-2-дихлорметил-3-нитробензола (5,8 г, 70% чистоты) и дихлорида цинка в муравь-

иной кислоте (85%) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 14 ч. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который выливают в воду и экстрагируют, этилацетатом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 2,4-дихлор-6-нитробензальдегида в виде твёрдого вещества (2,9 г, 87% чистоты). ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ- d): 7,76 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=1,9$ Гц, 1H) и 10,32 (с, 1H).

Пример 117. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.022).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (30 мг, описанного в примере 116) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (42 мг, 83%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=503. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,75 (с, 3H), 4,12 (с, 3H), 4,94 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,86-7,91 (м, 2H), 7,93-7,99 (м, 2H) и 9,03 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -41,9 (с, 3F).

Пример 118. N-[2-(6-Бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 2.023).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (50 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (73 мг, 90%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=497. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,71 (с, 3H), 4,19 (с, 3H), 4,76 (д, 1H), 4,88 (д, 1H), 6,97 (дд, $J=9,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,7$ Гц, 2H) и 8,92 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она. 1-(6-Бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 4-бром-2-нитробензальдегида (5,1 г) и декаборана (0,81 г) в части a для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[4-бром-2-нитробензил]амина (3,4 г).

Пример 119. N-[2-(6-Бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.024).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (50 мг, описанного в примере 118), и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (80 мг, 96%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=513. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,71 (с, 3H), 4,19 (с, 3H), 4,77 (д, 1H), 4,89 (д, 1H), 6,97 (дд, $J=9,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,86-7,91 (м, 2H), 7,94-7,99 (м, 2H) и 9,00 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -41,9 (с, 3F).

Пример 120. N-[1-Циано-2-(3-метокси-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.025).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(3-метокси-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (50 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (62 мг, 77%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=487. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,72 (с, 3H), 4,23 (с, 3H), 4,85 (д, 1H), 4,97 (д, 1H), 7,08 (дд, $J=9,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,99 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,09 (д, $J=9,0$ Гц, 1H) и 8,92 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -61,8 (с, 3F) и -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(3-метокси-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, в качестве исходного вещества 1-(3-метокси)-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она. 1-(3-Метокси-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 2-нитро-4-(трифторметил)бензальдегида (1 г) в части a для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[2-нитро-4-(трифторметил)бензил]амина (0,6 г, 33%).

Пример 121. N-[1-Циано-2-(3-метокси-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.026).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(3-метокси-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (50 мг, описанного в примере 120) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (66 мг, 78%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=503. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,72 (с, 3H), 4,24 (с, 3H), 4,84 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=9,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,94-7,99 (м, 2H), 8,09 (д, $J=9,0$ Гц, 1H) и 8,99 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -42,0 (с, 3F) и -61,8 (с, 3F).

Пример 122. N-[2-(6-Хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 2.027).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (113 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (95 мг, 50%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=467. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,58 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 4,50 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,63-4,81 (м, 2H), 4,83 (д, J=14,1 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,89-8,02 (м, 2H) и 9,07 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (221 мг, 95%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования 1-(6-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (210 мг). 1-(6-Хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 4-хлор-2-нитробензальдегида (21,7 г) и декаборана (4,2 г) в части a и использования этанола вместо метанола в части b.

Пример 123. N-[2-(6-Хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.028).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (108 мг, описанного в примере 122) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (96 мг, 51%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=483. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,59 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 4,50 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,63-4,81 (м, 2H), 4,83 (д, J=14,2 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,90-7,99 (м, 2H) и 9,15 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,3 (с, 3F).

Пример 124. N-[2-(6-Хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.029).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (103 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (104 мг, 54%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=481. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,14 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,92-2,03 (м, 2H), 4,51 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,55-4,69 (м, 2H), 4,81 (д, J=14,1 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 2H), 7,46 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=9,1, 0,6 Гц, 1H), 7,90-8,01 (м, 2H) и 9,10 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (207 мг, 92%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (205 мг). 1-(6-Хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 4-хлор-2-нитробензальдегида (21,7 г) и декаборана (4,2 г) в части a и использования н-пропанола вместо метанола в части b.

Пример 125. N-[2-(6-Хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.030).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (104 мг, описанного в примере 124) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (104 мг, 54%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=497. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,14 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,92-2,04 (м, 2H), 4,51 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,56-4,70 (м, 2H), 4,82 (д, J=14,2 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=9,1, 0,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,3 Гц, 2H), 7,91-7,99 (м, 2H) и 9,17 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,3 (с, 3F).

Пример 126. N-[2-(6-Хлор-3-бутокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.031).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-бутокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (88 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (60 мг, 43%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=495. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,04 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,51-1,65 (м, 2H), 1,89 (с, 3H), 1,89-1,98 (м, 2H), 4,51 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,57-4,73 (м, 2H), 4,81 (д, J=14,2 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=9,1, 0,5 Гц, 1H), 7,91-8,00 (м, 2H) и 9,09 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-бутокси-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (88 мг) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-хлор-3-бутокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (79 мг). 1-(6-Хлор-3-бутокси-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 4-хлор-2-нитробензальдегида (21,7 г) и декаборана (4,2 г) в части a и использования бутанола вместо метанола в части b.

Пример 127. Метиловый эфир 2-[2-циано-2-метил-2-(4-трифторметоксибензоиламино)этил]-3-метокси-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (соединение № 2.032).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования метилового эфира 2-(2-амино-2-циано-2-метилэтил)-3-метокси-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (88 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (126 мг, 86%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=477. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,72 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 4,21 (с, 3Н), 4,83 (д, 1Н), 4,97 (д, 1Н), 7,37 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,93-8,03 (м, 3Н), 8,07 (с, 1Н) и 8,92 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

Метиловый эфир 2-(2-амино-2-циано-2-метилэтил)-3-метокси-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества метилового эфира 3-метокси-2-(2-оксопропил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты. Метиловый эфир 3-метокси-2-(2-оксопропил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования метилового эфира 4-формил-3-нитробензойной кислоты (2 г) в части a для получения метилового эфира 4-{[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропиламино]-3-нитробензойной кислоты (2,83 г, 77%). На основной стадии циклизации в части b требуемый метиловый эфир 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-3-метокси-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (230 мг) выделяют вместе с 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-3-гидрокси-2Н-индазол-6-карбоновой кислотой (781 мг).

Пример 128. N-[1-Циано-2-(3-метокси-6-нитро-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.033).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(3-метокси-6-нитро-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (63 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (84 мг, 79%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=464. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,73 (с, 3Н), 4,25 (с, 3Н), 4,88 (д, 1Н), 5,00 (д, 1Н), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,61 (дд, J=9,3, 1,9 Гц, 1Н), 7,99 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 8,12 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1Н) и 8,93 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(3-метокси-6-нитро-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(3-метокси-6-нитро-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она. 1-(3-Метокси-6-нитро-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 2,4-динитробензальдегида (2 г) в части a для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-2,4-динитробензиламина (2,6 г, 64%).

Пример 129. N-[2-(6-Амино-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.034).

Смесь N-[2-циано-2-(3-метокси-6-нитро-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (30 мг), описанного в примере 128, и палладия на древесном угле в метаноле (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite® и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (18 мг, 64%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=434. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d): 1,88 (с, 3Н), 4,38 (с, 3Н), 4,41 (д, 1Н), 4,72 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 6,48 (дд, J=9,0, 1,8 Гц, 1Н), 6,53 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,55 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 2Н) и 9,43 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d): -58,0 (с, 3F).

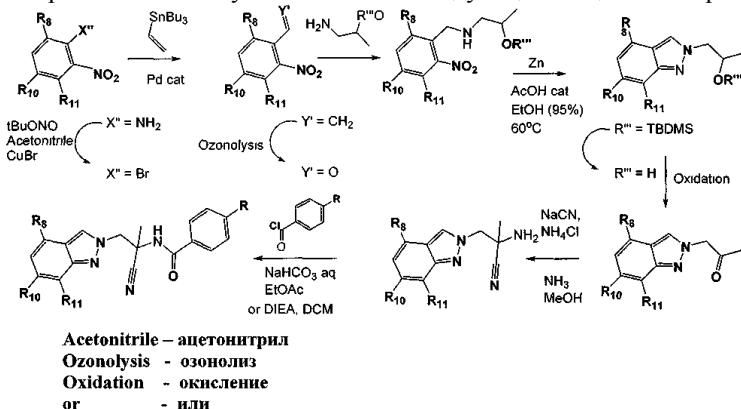
Пример 130. N-[2-(6-Ацетиламино-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.035).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования N-[2-(6-амино-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (23 мг, описанного в примере 129) и ацетилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (8 мг, 32%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=476. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,71 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н), 4,16 (с, 3Н), 4,71 (д, 1Н), 4,82 (д, 1Н), 6,88 (дд, J=9,2, 1,6 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,74 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,95 (с, 1Н) и 9,89 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

Пример 131. Метил 2-[2-циано-2-метил-2-(4-трифторметоксибензоиламино)этил]-3-метокси-2Н-индазол-6-карбоксамид (соединение № 2.036).

Раствор метилового эфира 2-[2-циано-2-метил-2-(4-трифторметоксибензоиламино)этил]-3-метокси-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (50 мг, описанного в примере 127) в метаноле (3 мл) перемешивают с гидроксидом аммония (1,5 мл) при комнатной температуре в течение 8 дней. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (3 мг). МС (ЭС): M/Z [M+H]=462. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄): 1,81 (с, 3Н), 4,32 (с, 3Н), 4,82 (д, 1Н), 5,08 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 7,38 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,90 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=8,9 Гц, 2Н) и 7,99 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄): -59,8 (с, 3F).

Соединения примеров 132-137 получены согласно следующей общей схеме реакции:



Конечный продукт:

$V=C-R_8$; $W=C-H$; $X=C-R_{10}$; $Y=C-R_{11}$;
 $Q=C-H$; $P=N$;
 $R_3=R_4=H$; $a=1$; $R_5=CH_3$; $R_6=H$;
 $Z=C(O)$; $R_7=$ п-фенил- R .

Пример 132. N-[2-(6-Хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.037).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (20 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (34 мг, 93%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=423. 1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ- d): 1,95 (с, 3Н), 4,81 (д, 1Н), 4,89 (д, 1Н), 7,11 (дд, $J=8,9, 1,7$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,65 (д, $J=8,9$ Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,90 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 8,17 (с, 1Н) и 8,49 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (54 мг, 79%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования 1-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (68 мг). 1-(6-Хлор-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части с и d, за исключением использования в качестве исходного вещества [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-2Н-индазола, полученного следующим образом.

Смесь [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-4-(хлор-2-нитробензил)амина (4,6 г, описанного в примере 105, часть а) и цинка (2 г) в этаноле (95%, 20 мл) и одной капли уксусной кислоты нагревают при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite® и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-2Н-индазола в виде белого твёрдого вещества (0,9 г, 22%) наряду с регенерированным исходным материалом (2,2 г, 48%).

Пример 133. N-[2-(6-Хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.038).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (20 мг, описанного в примере 132) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (37 мг, 98%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=439. 1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ- d): 1,95 (с, 3Н), 4,81 (д, 1Н), 4,89 (д, 1Н), 7,12 (дд, $J=9,0, 1,6$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=9,0, 1$ Н), 7,69 (с, 1Н), 7,78 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,89 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 8,18 (с, 1Н) и 8,58 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d): -42,2 (с, 3F).

Пример 134. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.040).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (20 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (31 мг, 91%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=457. 1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ- d): 1,96 (с, 3Н), 4,82 (д, 1Н), 4,92 (д, 1Н), 7,15 (д, $J=1,3$ Гц, 1Н), 7,34 (д, $J=8,2$ Гц, 2Н), 7,60 (с, 1Н), 7,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н) и 8,22 (с, 2Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил (88 мг, 54%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (146 мг). 1-(4,6-Дихлор-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части с и d, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-4,6-дихлор-2Н-индазола, который получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 132, часть а, и за исключением использования в качестве исход-

ного вещества [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-(2,4-дихлор-6-нитробензил)амина, описанного в примере 116.

Пример 135. N-[1-Циано-2-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.041).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (20 мг, описанного в примере 134) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (34 мг, 97%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=473. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,96 (с, 3Н), 4,82 (д, 1Н), 4,93 (д, 1Н), 7,15 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,79 (д, 2Н), 7,88 (д, 2Н), 8,22 (с, 1Н) и 8,32 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,2 (с, 3F).

Пример 136. N-[1-Циано-1-метил-2-(4,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.048).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-2-(4,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)пропионитрила (60 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (34 мг, 35%), Rf=0,65 (1:1 ЭА/гептан). ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,70 (с, 3Н), 5,12 (д, 1Н), 5,24 (д, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,72 (с, 1Н) и 8,92 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-2-метил-2-(4,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)пропионитрил (0,16 г, 60%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть б, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(4,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она (0,25 г). 1-(4,6,7-Трихлор-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части с и д, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-4,6,7-трихлор-2Н-индазола (1,4 г, 69%), который получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 132, часть а, за исключением использования в качестве исходного вещества [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-2-нитро-3,4,6-трихлорбензиламина (2,2 г). [2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)пропил]-2-нитро-3,4,6-трихлорбензиламин (2,2 г, 44%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, часть а, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-нитро-3,4,6-трихлорбензальдегид (3 г), который получают следующим образом.

а. К смеси 2-нитро-3,4,6-трихлоранилина (57 г), описанного в примере 39, части а-с, и бромида меди(II) (105 г) в ацетонитриле (1 л) добавляют трет-бутилнитрит (90%, 37 мл) и смесь нагревают до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывают этилацетатом и фильтраты концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения 2-бром-3-нитро-1,4,5-трихлорбензола (53 г, 74%). Rf=0,8 (1:4 ЭА/гептан).

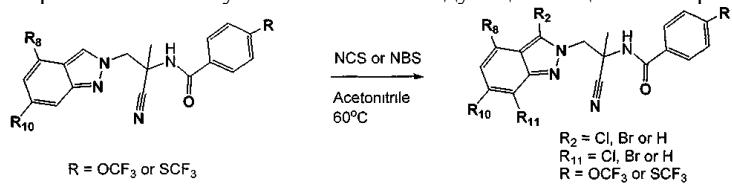
б. 2-Бром-3-нитро-1,4,5-трихлорбензол (53 г), трибутилвинилолово (58 мл, 62 г) и [1,1'-бис-(дифенилfosфин)ферроцен]дихлорпallадий(II), комплекс с ДХМ (1:1) (14 г) нагревают в толуоле (400 мл) при 100°C в течение 24 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении, переносят в этилацетат (1 л) и обрабатывают насыщенным раствором фторида калия (300 мл) в течение ночи. Смесь фильтруют через слой Celite®, органический слой отделяют и сушат над сульфатом натрия, промывают этилацетатом и фильтраты концентрируют при пониженном давлении, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения 3-нитро-1,2,5-трихлор-4-винилбензола в виде белого твёрдого вещества (34 г, 78%). Rf=0,75 (1:4 ЭА/гептан).

с. Раствор 3-нитро-1,2,5-трихлор-4-винилбензола (27 г) в смеси ДХМ и метанола (3:1, 300 мл) обрабатывают газообразным озоном в течение 2 ч при -78°C. Смесь продувают в течение 10 мин кислородом, затем гасят диметилсульфидом (2 мл) при -78°C. Смеси дают нагреться до 0°C, обрабатывают 10% раствором тиосульфата натрия (200 мл), затем разбавляют дополнительным количеством ДХМ. Органический слой собирают, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения 2-нитро-3,4,6-трихлорбензальдегида в виде белого твёрдого вещества (20 г, 74%). Rf=0,5 (3:8 ЭА/гептан). ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 8,44 (с, 1Н) и 10,17 (с, 1Н).

Пример 137. N-[1-Циано-1-метил-2-(4,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.049).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-2-метил-3-(4,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)пропионитрила (60 мг, описанного в примере 136) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (40 мг, 40%). Rf=0,65 (1:1 ЭА/гептан). ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,70 (с, 3Н), 5,11 (д, 1Н), 5,25 (д, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,79-7,80 (м, 4Н), 8,73 (с, 1Н) и 9,00 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -42,0 (с, 3F).

Соединения примеров 138-144 получены согласно следующей общей схеме реакции:



Конечный продукт:

V=C-R₈; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 138. N-[1-Циано-1-метил-2-(3,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.039).

Смесь N-[2-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (25 мг, описанного в примере 132) и N-хлорсукцинимида (50 мг) в ацетонитриле (2 мл) нагревают до 60°C в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения (22 мг, 75%) с 70% чистотой вместе с 30% другого изомера. МС (ЭС): M/Z [M+H]=491. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,96 (с, 3Н), 4,81 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 5,06 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J=8,1, 0,9 Гц, 2Н), 7,51 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,05 (д, J=8,9 Гц, 2Н) и 8,92 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Пример 139. N-[2-(3-Бром-6-хлор-2Н-индазол-2-ил)]-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.042).

Смесь N-[2-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (25 мг, описанного в примере 132) и N-бромсукцинимида (10 мг) в ацетонитриле (1 мл) нагревают до 60°C в течение 3,5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой собирают, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения (12,5 мг, 42%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=501. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,90 (с, 3Н), 4,82 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 5,05 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 7,14 (дд, J=9,0, 1,6 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,50 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2Н) и 8,71 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Пример 140. N-[2-(7-Бром-6-хлор-2Н-индазол-2-ил)]-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.043).

Из той же реакционной смеси, которая была описана в примере 139, было также выделено титульное соединение (5 мг, 17%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=501. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,99 (с, 3Н), 4,87 (с, 2Н), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,63 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,31 (с, 1Н) и 8,75 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Пример 141. N-[1-Циано-2-(3,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)]-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.044).

Смесь N-[2-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (50 мг, описанного в примере 132) и N-хлорсукцинимида (16 мг) в ацетонитриле (1 мл) нагревают до 60°C в течение 3,5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой собирают, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения (46 мг, 85%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=457. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,92 (с, 3Н), 4,80 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 5,03 (д, J=14,3 Гц, 1Н), 7,15 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 2Н) и 8,65 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Пример 142. N-[1-Циано-2-(6,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)]-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.045).

Из той же реакционной смеси, которая была описана в примере 141, было также выделено титульное соединение (6 мг, 11%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=457. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,99 (с, 3Н), 4,87 (с, 2Н), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,59 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,26 (с, 1Н) и 8,81 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Пример 143. N-[1-Циано-2-(3,7-дигидро-4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)]-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.046).

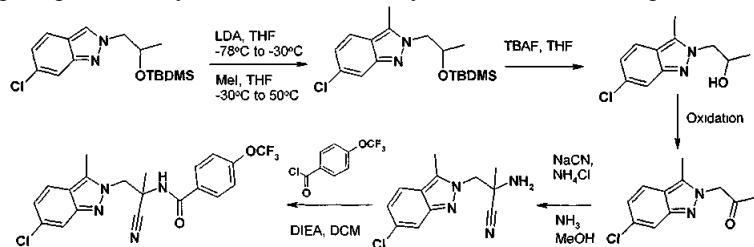
Смесь N-[2-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида, описанного в примере 134, и избыток N-бромсукцинимида в ацетонитриле (1 мл) нагревают до 60°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой собирают, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при понижен-

ном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения титульного соединения (13 мг). МС (ЭС): M/Z [M+H]=613. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,97 (с, 3Н), 4,75 (шир с, 1Н), 4,88 (д, $J=14,3$ Гц, 1Н), 5,14 (д, $J=14,3$ Гц, 1Н), 7,31 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 8,05 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н) и 8,65 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Пример 144. N-[2-(7-Бром-6,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 2.047).

Из той же реакционной смеси, описанной в примере 143, было также выделено титульное соединение (18 мг). МС (ЭС): M/Z [M+Na]=557. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 2,00 (с, 3Н), 4,84-4,93 (м, 2Н), 7,25 (с, 1Н), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 8,02 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 8,35 (с, 1Н) и 8,57 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

Соединение примера 145 получают согласно следующей общей схеме реакции:



THF – ТГФ; TBAF – ТБАФ; DIEA, DCM – ДИЭА, ДХМ

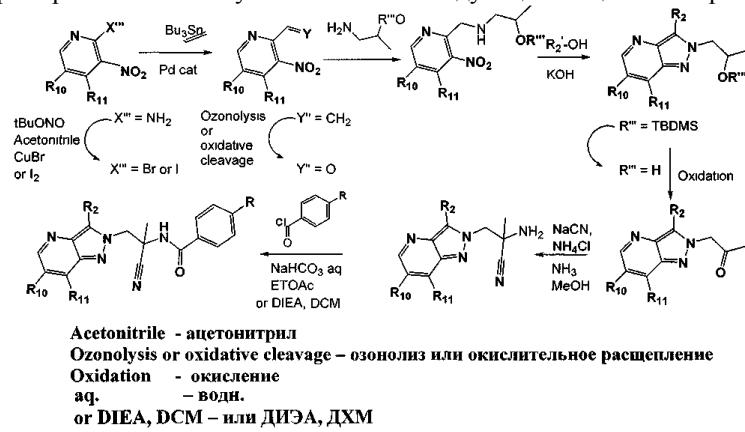
Пример 145. N-[2-(6-Хлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-бензамид (соединение № 2.050).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрила (33 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (31 мг, 52%). ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,98 (с, 3Н), 2,79 (с, 3Н), 4,69 (д, 1Н), 4,83 (д, 1Н), 7,05 (дд, $J=8,9, 1,6$ Гц, 1Н), 7,34 (д, $J=8,2$ Гц, 2Н), 7,55 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 7,60 (д, $J=0,9$ Гц, 1Н), 7,96 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н) и 9,19 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропионитрил получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-хлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-она. 1-(6-Хлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части с и d, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-3-метил-2Н-индазола, который получают следующим образом.

а. К раствору дизопропиламина (0,31 мл) в ТГФ (3 мл) добавляют раствор н-бутиллития (1,6 молярный в гексане, 1,26 мл) при -78°C . После перемешивания в течение 30 мин при -78°C добавляют раствор 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-3-метил-2Н-индазола (469 г), описанного в примере 132, часть а, в ТГФ (3 мл) и смеси дают нагреться до -30°C в течение 1 ч. Метилиодид (0,126 мл) добавляют при -30°C и смеси дают нагреться до комнатной температуры, затем нагревают до 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой собирают, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения смеси (1,3:1, 408 мг) требуемого 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-3-метил-2Н-индазола и исходного вещества, 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-2Н-индазола.

Соединения примеров 146-149 получают согласно следующей общей схеме реакции:



Конечный продукт:

V=N; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;
 R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;
 Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 146. N-[2-(6-Хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.001).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (15 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (24 мг, 82%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=454. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,91 (с, 3Н), 4,52 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 4,66 (с, 3Н), 4,85 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,77 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1Н) и 8,74 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрил (39 мг) количественно получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-она (32 мг). 1-(6-Хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 5-хлор-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегида (1,2 г) и декаборана в части a для получения 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[5-хлор-3-нитропиридин-2-илметил]амина (0,4 г, 17%). 5-Хлор-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегид получают при использовании процедуры, подобной использованной в примере 136, часть a, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-амино-6-хлор-3-нитропиридина или при использовании коммерчески доступного 2-бром-5-хлор-3-нитропиридина в части b. В качестве альтернативы проводят окислительное расщепление при использовании 4% раствора тетроксида осмия в воде (2 мл) и периодата натрия (1,2 г) в смеси ТГФ и воды (10:1, 20 мл) в части с вместо озонолиза, а затем процедуры, подобно описанной в примере 61 для получения 5-хлор-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегида (0,72 г, 72%) из 5-хлор-3-нитро-2-винилпиридина (1 г).

Пример 147. N-[2-(6-Хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.002).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (15 мг, описанного в примере 146) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (20 мг, 67%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=470. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,92 (с, 3Н), 4,53 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 4,67 (с, 3Н), 4,86 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 7,77-7,82 (м, 3Н), 7,93 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 8,31 (д, J=1,9 Гц, 1Н) и 8,82 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,3 (с, 3F).

Пример 148. N-[2-(6-Бром-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.007).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (20 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (21 мг, 66%). ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,93 (с, 3Н), 2,57 (с, 3Н), 4,51 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 4,66 (с, 3Н), 4,85 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 8,39 (с, 1Н) и 9,03 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-бром-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрил (20 мг) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-бром-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-она (117 мг). 1-(6-Бром-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 5-бром-4-метил-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегида (5,5 г) в части a для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[5-бром-4-метил-3-нитропиридин-2-илметил]амина (6 г, 67%). 5-Бром-4-метил-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегид получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 136, части a-c, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-амино-5-бром-4-метил-3-нитропиридина (58,6 г) и использования иода (64 г) в части a вместо бромида меди для получения 5-бром-2-иод-4-метил-3-нитропиридина (28,7 г, 33%). Окислительное расщепление при использовании 4% раствора тетроксида осмия в воде (3 мл) и периодата натрия (23,1 г) проводят в смеси ТГФ и воды (10:1, 330 мл) в части с вместо озонолиза, а затем процедуры, подобно описанной в примере 61 для получения 5-бром-4-метил-хлор-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегида (11,7 г, 59%) из 5-бром-4-метил-3-нитро-2-винилпиридина (18,8 г). 2-Амино-5-бром-4-метил-3-нитропиридин (120,2 г, 85%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 38, часть a, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-амино-4-метил-3-нитропиридина (101,5 г).

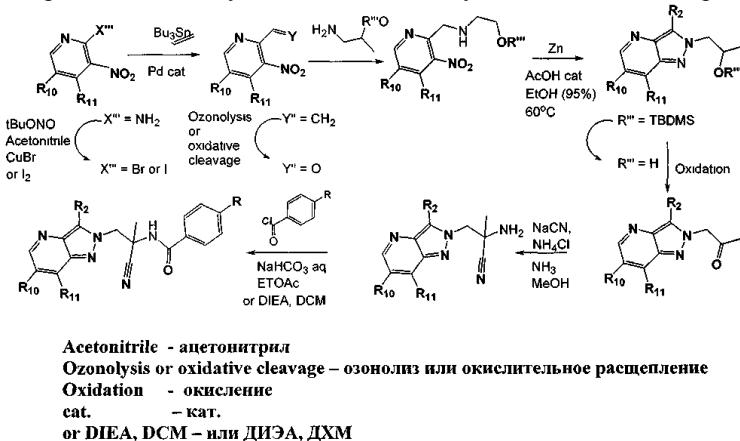
Пример 149. N-[2-(6-Хлор-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.008).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (28 мг),

титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (17 мг, 38%). ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,93 (с, 3Н), 2,56 (с, 3Н), 4,51 (д, $J=14,2$ Гц, 1Н), 4,66 (с, 3Н), 4,86 (д, $J=14,2$ Гц, 1Н), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,98 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 8,28 (с, 1Н) и 9,05 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрил (26 мг) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-хлор-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-она (78 мг). 1-(6-Хлор-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части a-d, за исключением использования 5-хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-карбокисальдегида (1,3 г) в части a для получения [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[5-хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-илметил]амина (1,4 г, 57%). 5-Хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегид получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 136, части a-c, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-амино-5-хлор-4-метил-3-нитропиридины (32 г), частично для образования 2-бром-5-хлор-4-метил-3-нитропиридины (25,2 г, 59%). Окислительное расщепление при использовании 4% раствора тетроксида осмия в воде (1,5 мл) и периодата натрия (2,5 г) проводят в смеси ТГФ и воды (10:1, 60 мл) в части с вместо озонолиза, а затем процедуры, подобно описанной в примере 61 для получения 5-хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегида (1,3 г, 56%) из 5-хлор-4-метил-3-нитро-2-винилпиридины (2,3 г). 2-Амино-5-хлор-4-метил-3-нитропиридин (4,6 г, 75%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 38, часть a, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-амино-4-метил-3-нитропиридины (5 г) и использования N-хлорсукцинида (5,8 г) вместо N-бромсукцинида.

Соединения примеров 150-152 получены согласно следующей общей схеме реакции:



Конечный продукт:

V=N; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆-H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 150. N-[2-(6-Бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксисибензамид (соединение № 3.009).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (27 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (5 мг, 11%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=482. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,97 (с, 3Н), 2,68 (с, 3Н), 4,82 (д, 1Н), 4,98 (д, 1Н), 7,32 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,93 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 8,38 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н) и 8,61 (с, 1Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрил (33 мг) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-она (27 мг). 1-(6-Бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части с и d, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин. 2-[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (0,15 г, 9%) выделяют вместе с 1-(6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-олом (0,14 г, 12%) при использовании процедуры, подобно описанной в примере 132, часть a, за исключением использования [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-[5-бром-4-метил-3-нитропиридин-2-илметил]амина (1,9 г), описанного в примере 148.

Пример 151. N-[2-(6-Бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-

трифторметилтиобензамид (соединение № 3.023).

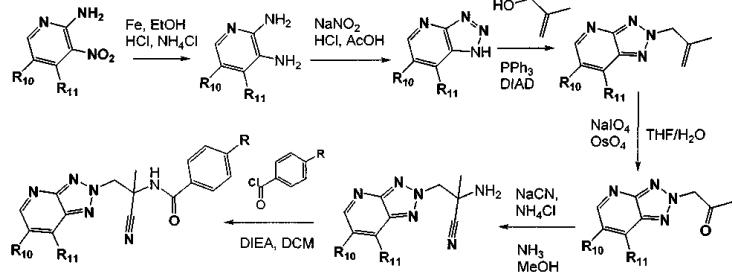
При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (56,7 мг, описанного в примере 150) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (26 мг, 27%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=498. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-*d*): 1,97 (с, 3Н), 2,67 (с, 3Н), 4,82 (д, 1Н), 4,97 (д, 1Н), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,92 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 8,38 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н) и 8,61 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*): -42,3 (с, 3F).

Пример 152. N-[2-(6-Хлор-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.010).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (32 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (4 мг, 9%). ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-*d*): 1,97 (с, 3Н), 2,67 (с, 3Н), 4,83 (д, 1Н), 4,97 (д, 1Н), 7,32 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 8,39 (с, 1Н), 8,44 (с 1Н) и 8,51 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрил (33 мг) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть *b*, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-хлор-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-она (35 мг). 1-(6-Хлор-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части *c* и *d*, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин. 2-[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (0,13 г, 13%) выделяют вместе с 1-(6-хлор-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-олом (0,13 мг, 21%) при использовании процедуры, подобно описанной в примере 132, часть *a*, за исключением использования [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-5-хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-илметиламина (1,1 г), описанного в примере 149.

Соединения примеров 153-154 получены согласно следующей общей схеме реакции:



DIEA, DCM – ДИЭА, ДХМ; THF-ТГФ

Конечный продукт:

V=N; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 153. N-[2-(6-Бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.003).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (60 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (60 мг, 61%). Rf=0,4 (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M-H]=481. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,76 (с, 3Н), 2,56 (с, 3Н), 5,41 (д, 1Н), 5,54 (д, 1Н), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,92 (д, J=8,6 Гц, 2Н) и 8,85 (с, 2Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆): -57,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрил (0,15 г, 55%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть *b*, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-она (0,25 г), который получают следующим образом.

а. К смеси 2-метил-2-пропен-1-ола (1,4 мл) и трифенилfosфина (3,7 г) в ТГФ (80 мл) добавляют по каплям диизопропилазодикарбоксилат (DIAD, 2,7 мл). После перемешивания в течение 15 мин добавляют 6-бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин (2,3 г) и реакцию перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь выливают в воду, экстрагируют этилацетатом и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения 6-бром-7-метил-2-(2-метилаллил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина. 6-Бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин (2,4 г, 74%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 13, часть *a*, за ис-

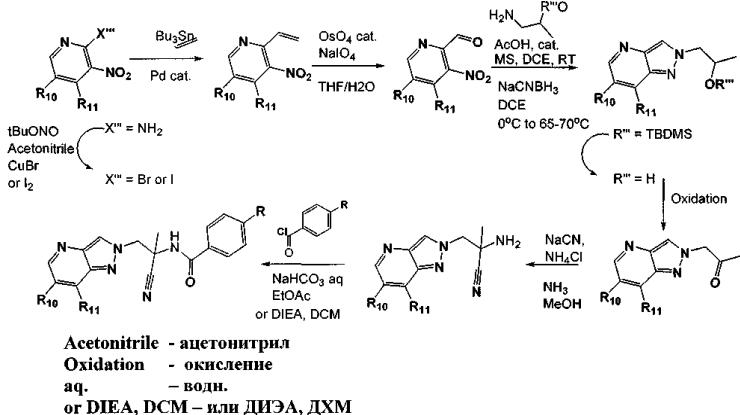
ключением использования в качестве исходного вещества 5-бром-4-метилпиридин-2,3-диамина (3,5 г, 80%), который получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 38, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-амино-5-бром-4-метил-3-нитропирилина (5 г), описанного в примере 148.

б. К раствору 6-бром-7-метил-2-(2-метилаллил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина (0,9 г) в смеси ТГФ и воды (8:1, 18 мл) добавляют периодат натрия (2 г) и 4% раствор тетроксида осмия в воде (2 мл, 5 мол.%). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь гасят 10% раствором тиосульфата натрия, экстрагируют этилацетатом и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 1-(6-бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-она (0,3 г, 33%).

Пример 154. N-[2-(6-Бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.004).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (90 мг, описанного в примере 153) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (65 мг, 43%). $\text{Rf}=0,4$ (1:1 ЭА/гептан). МС (ЭС): M/Z [M-H]⁻=497. ¹Н ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): 1,76 (с, 3Н), 2,56 (с, 3Н), 5,40 (д, 1Н), 5,54 (д, 1Н), 7,82-7,94 (м, 4Н), 8,86 (с, 1Н) и 8,93 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): -42,0 (с, 3F).

Соединения примеров 155-158 получены согласно следующей общей схеме реакции:



Конечный продукт:

$V=N$; $W=C-H$; $X=C-R_{10}$; $Y=C-R_{11}$;

$Q=C-H$; $P=N$;

$R_3=R_4=H$; $a=1$; $R_5=CH_3$; $R_6=H$;

$Z=C(O)$; $R_7=$ п-фенил- R .

Пример 155. N-[2-(6-Хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.005).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (1,1 г), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (1 г, 49%). МС (ЭС): M/Z [M+H]⁻=424. ¹Н ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,95 (с, 3Н), 4,86 (д, $J=14,0$ Гц, 1Н), 5,02 (д, $J=14,0$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,88 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 8,02 (дд, $J=2,1, 0,9$ Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,42 (д, $J=0,8$ Гц, 1Н) и 8,55 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрил (1,1 г, 97%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть b, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-она (1 г). 1-(6-Хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части с и d, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин, который получают следующим образом.

а. К раствору 5-хлор-3-нитропиридин-2-карбоксальдегида (1 г), описанного в примере 146, в 1,2-дихлорэтане (20 мл) добавляют порошок молекулярных сит (4 Å) и 2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропиламин (1,22 г), описанный в примере 105, часть а. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавляют при 0°C цианоборгидрид натрия (0,4 г) и уксусную кислоту (0,33 мл). После перемешивания в течение 1 ч при 0°C реакционную смесь нагревают при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite® и концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO_2 , гептан/ЭА) для получения 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (0,6 г, 37%). МС (ЭС): M/Z

[M+H]=326. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): -0,37 (с, 3H), -0,09 (с, 3H), 0,79 (с, 9H), 1,24 (д, J=6,1 Гц, 3H), 4,21-4,31 (м, 1H), 4,33-4,38 (м, 1H), 4,40-4,47 (м, 1H), 8,00 (дд, J=2,1, 0,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J=0,7 Гц, 1H) и 8,48 (д, J=2,1 Гц, 1H).

Пример 156. N-[2-(6-Хлор-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.006).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (35 мг, описанного в примере 155) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (13 мг, 20%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=440. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,96 (с, 3H), 4,86 (д, J=14,0 Гц, 1H), 5,01 (д, J=14,0 Гц, 1H), 7,71-7,83 (м, 2H), 7,83-7,92 (м, 2H), 8,02 (дд, J=2,1, 0,9 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,43 (д, J=0,7 Гц, 1H) и 8,56 (д, J=2,1 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,2 (с, 3F).

Пример 157. N-[2-(6-Бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.011).

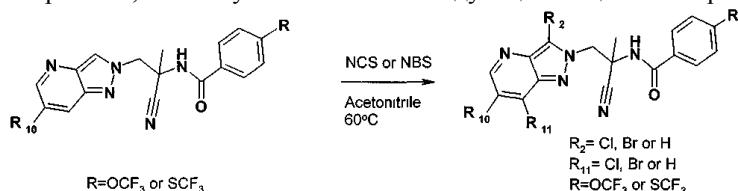
При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (156 мг), титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (133 мг, 48%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=468. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,93 (с, 3H), 4,84 (д, J=14,0 Гц, 1H), 5,00 (д, J=14,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,82-7,90 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 8,20 (дд, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H) и 8,61 (д, J=2,0 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -58,1 (с, 3F).

2-Амино-3-(6-бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрил (416 мг 80%) получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, часть б, за исключением использования в качестве исходного вещества 1-(6-бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)пропан-2-она (471 мг). 1-(6-Бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)пропан-2-он получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 105, части с и д, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланлокси)пропил]-6-бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридина (289 мг, 39%), который получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 155, за исключением использования в качестве исходного вещества 5-бром-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегида (462 мг). 5-Бром-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегид получают при использовании процедуры, подобно описанной в примере 136, части а-с, за исключением использования в качестве исходного вещества 2-амино-5-бром-3-нитропиридина (50 г) и использования иода (69,9 г) в части а вместо бромида меди для получения 5-бром-2-иод-3-нитропиридина в виде жёлтого твёрдого вещества (27,4 г, 36%) Окислительное расщепление при использовании 4% раствора тетроксида осмия в воде (4 мл) и периодата натрия (6,7 г) проводят в смеси ТГФ и воды (10:1, 390 мл) в части с вместо озонолиза, а затем процедуры, подобно описанной в примере 61 для получения 5-бром-3-нитропиридин-2-карбоксиальдегида в виде желтовато-коричневого твёрдого вещества (3,8 г, 62%) из 5-бром-3-нитро-2-винилпиридина (6 г).

Пример 158. N-[2-(6-Бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.012).

При использовании процедуры, подобно описанной в примере 1, за исключением использования 2-амино-3-(6-бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)-2-метилпропионитрила (223 мг, описанного в примере 157) и 4-трифторметилтиобензоилхлорида, титульное соединение выделяют в виде белого твёрдого вещества (145 мг, 38%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=484. ^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-д): 1,95 (с, 3H), 4,86 (д, J=14,0 Гц, 1H), 5,01 (д, J=14,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,3 Гц), 7,78 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,84-7,90 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 8,22 (дд, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=0,8 Гц, 1H) и 8,64 (д, J=2,0 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д): -42,2 (с, 3F).

Соединения примеров 159, 160 получены согласно следующей общей схеме реакции:



Acetonitrile ацетонитрил

Конечный продукт:

V=N; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R.

Пример 159. N-[1-Циано-2-(3,6-дихлор-2Н-пиразоло[4,3-6]пиридин-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.017).

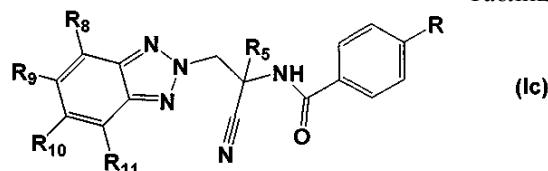
Смесь N-[2-(6-Хлор-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (134 мг, описанного в примере 155) и N-хлорсукцинимида (51 мг) в ацетонитриле (3,5 мл) на-

гревают при 60°C в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (129 мг, 89%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=458. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,78 (с, 3Н), 5,10-5,20 (м, 2Н), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,59 (д, J=2,0 Гц, 1Н) и 8,99 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

Пример 160. N-[2-(3-Бром-6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.019).

Смесь N-[2-(6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамида (134 мг, описанного в примере 155) и N-бромсукцинимида (68 мг) в ацетонитриле (3,5 мл) нагревают при 60°C в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении для получения остатка, который очищают хроматографией (SiO₂, гептан/ЭА) для получения титульного соединения в виде белого твёрдого вещества (125 мг, 80%). МС (ЭС): M/Z [M+H]=502. ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,78 (с, 3Н), 5,10-5,22 (м, 2Н), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,58 (д, J=1,9 Гц, 1Н) и 9,00 (с, 1Н). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): -57,1 (с, 3F).

Таблица 1



V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=P=N;

R₃=R₄=R₆=H; a=1; R₅=CH₃;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R

Соединение #	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
1.001	OCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.002	CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.003	SCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.004	OCF ₃	Me	H	H	H	H
1.005	SCF ₃	Me	H	H	H	H
1.006	OCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.007	SCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.008	OCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.009	SCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.010	OCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.011	SCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.012	OCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.013	SCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.014	OCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.015	SCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.016	OCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.017	SCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.018	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.019	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.020	OCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.021	SCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.022	SOCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.023	SOCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.024	SOCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.025	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.026	SO ₂ CF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.027	SO ₂ CF ₃	Me	H	CN	H	H
1.028	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.029	SO ₂ CF ₃	Me	H	H	H	H
1.030	SO ₂ CF ₃	Me	H	Me	H	H
1.031	SO ₂ CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.032	OPh	Me	H	Cl	H	H

1.033	OCF ₃	Me	Me	H	Cl	H
1.034	SCF ₃	Me	Me	H	Cl	H
1.035	OCF ₃	Me	H	OCF ₃	H	H
1.036	SCF ₃	Me	H	OCF ₃	H	H
1.037	OCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.038	SCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.039	OPh	Me	Me	H	Cl	H
1.040	OCF ₃	Me	H	Cl	Me	H
1.041	SCF ₃	Me	H	Cl	Me	H
1.042	OPh	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.043	OCF ₃	Me	Cl	H	H	H
1.044	SCF ₃	Me	Cl	H	H	H
1.045	OPh	Me	Cl	H	H	H
1.046	Ph	Me	Cl	H	Cl	H
1.047	OCF ₃	Et	H	Cl	H	H
1.048	SCF ₃	Et	H	Cl	H	H
1.049	OCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H
1.050	SCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H
1.051	OCF ₃	трет-Bu	H	Cl	H	H
1.052	SCF ₃	трет-Bu	H	Cl	H	H
1.053	t-Bu	Me	Cl	H	Cl	H
1.054	OCF ₃	Me	CN	H	CF ₃	H
1.055	SCF ₃	Me	CN	H	CF ₃	H
1.056	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CN	H
1.057	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	H
1.058	OCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H	H
1.059	SCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H	H
1.060	OCF ₃	Me	Br	H	Cl	H
1.061	OCF ₃	CH ₂ SMe	H	Cl	H	H
1.062	OCF ₃	CH ₂ OMe	H	Cl	H	H
1.063	OCF ₃	CHOSO ₂ Me	H	Cl	H	H
1.064	OCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.065	SCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.066	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CN	H
1.067	OCF ₃	Me	CN	H	Cl	H
1.068	OCF ₃	Me	p-Ph-CF ₃	H	Cl	H
1.069	CHFCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.070	OCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
1.071	SCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
1.072	OCF ₃	Me	H	OMe	H	H
1.073	SCF ₃	Me	H	OMe	H	H
1.074	OCF ₃	Me	CH ₂ NH ₂	H	Cl	H
1.075	OCF ₃	Me	Винил	H	Cl	H
1.076	SCF ₃	Me	Винил	H	Cl	H
1.077	OCF ₃	Me	CH(OH)CH ₂ OH	H	Cl	H
1.078	OCF ₃	Me	CH(F)CH ₂ F	H	Cl	H
1.079	OCF ₃	Me	Формил	H	Cl	H
1.080	OCF ₃	Me	CH ₂ NMe ₂	H	Cl	H
1.081	OCF ₃	Me	CH ₂ OH	H	Cl	H
1.082	OCF ₃	Me	CO ₂ H	H	Cl	H
1.083	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
1.084	OCF ₃	Me	CO ₂ Me	H	Cl	H
1.085	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
1.086	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
1.087	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
1.088	OCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
1.089	SCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
1.090	OCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
1.091	SCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
1.092	OCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
1.093	SCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
1.094	OCF ₃	Me	F	Br	H	Me
1.095	SCF ₃	Me	F	Br	H	Me

Соединения общей формулы (Ic), которые представляют особый интерес:

N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.001);

N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилбензамид (соединение № 1.002);

N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.003);

N-[2-(2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.004);

N-[2-(2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.005);

N-[1-циано-1-метил-2-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.006);

N-[1-циано-1-метил-2-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.007);

N-[2-(6-хлор-4-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 1.039);

N-[2-(5-хлор-6-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.040);

N-[1-циано-1-метил-2-(5-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.041);

N-[2-(6-хлор-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 1.042);

N-[2-(4-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.043);

N-[2-(4-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.044);

N-[2-(4-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 1.045);

N-[1-циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]бифенил-4-карбоксамид (соединение № 1.046);

N-{1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-цианопропил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.047);

N-{1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-цианопропил}-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.048);

N-{1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-3-метилбутил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.049);

N-{1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-3-метилбутил}-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.050);

N-{1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-2,2-диметилпропил}-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.051);

N-{1-[(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)метил]-1-циано-2,2-диметилпропил}-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.052);

N-[1-циано-2-(4,6-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трет-бутилбензамид (соединение № 1.053);

N-[1-циано-2-(4-циано-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.054);

N-[1-циано-2-(4-циано-6-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.055);

N-[1-циано-2-(6-циано-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.056);

N-[2-(4-бром-5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.057);

N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(гидроксиметил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.058);

N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(гидроксиметил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.059);

N-[2-(4-бром-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.060);

N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(метилтиометил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.061);

N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(метоксиметил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.062);

N-[2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-(метансульфонилметил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.063);

N-[1-циано-1-метил-2-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.064);

N-[1-циано-1-метил-2-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.065);

N-[1-циано-2-(6-циано-4-трифторметил-2Н-бензотриазол-2-ил)метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.066);

N-[2-(6-хлор-4-циано-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.067);

N-{2-[6-хлор-4-(4-трифторметилфенил)-2Н-бензотриазол-2-ил]-1-циано-1-метилэтил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.068);

N-[1-циано-1-метил-2-(4,5,7-трихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)этил]-4-(1,2,2,2-тетрафторэтил)бензамид (соединение № 1.069);

N-[2-(4-хлор-6-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.070);

N-[2-(4-хлор-6-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.071);

N-[1-циано-2-(5-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.072);

N-[1-циано-2-(5-метокси-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.073);

N-[2-(4-аминометил-6-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.074);

N-[2-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.075);

N-[2-(6-хлор-4-винил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.076);

N-{2-[6-хлор-4-(1,2-дигидроксиэтил)-2Н-бензотриазол-2-ил]-1-циано-1-метилэтил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.077);

N-{2-[6-хлор-4-(1,2-дифторэтил)-2Н-бензотриазол-2-ил]-1-циано-1-метилэтил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.078);

N-{2-[6-хлор-4-формил-2Н-бензотриазол-2-ил]-1-циано-1-метилэтил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.079);

N-2-[6-хлор-4-диметиламинометил-2Н-бензотриазол-2-ил-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.080);

N-2-[6-хлор-4-гидроксиметил-2Н-бензотриазол-2-ил]-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.081);

6-хлор-2-[2-циано-2-({[4-(трифторметокси)фенил]карбонил}амино)пропил]-2Н-бензотриазол-4-карбоновая кислота (соединение № 1.082);

метиловый эфир 6-хлор-2-[2-циано-2-({[4-(трифторметокси)фенил]карбонил}амино)пропил]-2Н-бензотриазол-4-карбоновой кислоты (соединение № 1.084);

N-[2-(5-хлор-4,7-дигидро-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.085);

N-[2-(4-бром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.086);

N-[2-(4-бром-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.087);

N-[1-циано-2-(4,6-дигидро-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.088);

N-[1-циано-2-(4,6-дигидро-5,7-дихлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.089);

N-[1-циано-2-(4,6-дигидро-4-фтор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.090);

N-[1-циано-2-(5,7-дихлор-4-фтор-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.091);

N-[2-(5-хлор-4,7-диметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.092);

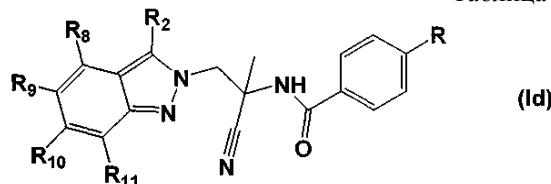
N-[2-(5-хлор-4,7-диметил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.093);

N-[2-(5-бром-4-фтор-7-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 1.094);

N-[2-(5-бром-4-фтор-7-метил-2Н-бензотриазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 1.095).

Номера 1.001-1.095 относятся к вышеописанным соединениям для идентификации и ссылок, приведённых ниже.

Таблица 2



V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=R₆=H; a=1; R₅=CH₃;

Z=C(O); R₇=п-фенил-R

Соединение #	R	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
2.001	OCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
2.002	SCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
2.003	OCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
2.004	OPh	H	H	Cl	H	Cl
2.005	SCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
2.006	OCF ₃	H	H	Cl	H	Me
2.007	SCF ₃	H	H	Cl	H	Me
2.008	OCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
2.009	SCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
2.010	OCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
2.011	SCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
2.012	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
2.013	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
2.014	OCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
2.015	SCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
2.016	OCF ₃	OMe	H	H	H	H
2.017	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	H	H	Cl	H
2.018	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	H	Cl	H
2.019	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
2.020	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
2.021	OCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
2.022	SCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
2.023	OCF ₃	OMe	H	H	Br	H
2.024	SCF ₃	OMe	H	H	Br	H
2.025	OCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
2.026	SCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
2.027	OCF ₃	OEt	H	H	Cl	H
2.028	SCF ₃	OEt	H	H	Cl	H
2.029	OCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
2.030	SCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
2.031	OCF ₃	O-n-Bu	H	H	Cl	H
2.032	OCF ₃	OMe	H	H	CO ₂ Me	H
2.033	OCF ₃	OMe	H	H	NO ₂	H
2.034	OCF ₃	OMe	H	H	NH ₂	H
2.035	OCF ₃	OMe	H	H	NHAc	H
2.036	OCF ₃	OMe	H	H	CONH ₂	H
2.037	OCF ₃	H	H	H	Cl	H
2.038	SCF ₃	H	H	H	Cl	H
2.039	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	Cl
2.040	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.041	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.042	OCF ₃	Br	H	H	Cl	H
2.043	OCF ₃	H	H	H	Cl	Br
2.044	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	H
2.045	OCF ₃	H	H	H	Cl	Cl
2.046	OCF ₃	Br	Cl	H	Cl	Br
2.047	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Br
2.048	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.049	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.050	OCF ₃	Me	H	H	Cl	H

Соединения общей формулы (Id), которые представляют особый интерес:

N-[1-циано-1-метил-2-(5-нитро-2H-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.001);

N-[1-циано-1-метил-2-(5-нитро-2H-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.002);

N-[1-циано-2-(5,7-дихлор-2H-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.003);

N-[1-циано-2-(5,7-дихлор-2H-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-феноксибензамид (соединение № 2.004);

N-[1-циано-2-(5,7-дихлор-2H-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.005);

N-[2-(5-хлор-7-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.006);

N-[2-(5-хлор-7-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.007);

N-[2-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.008);

N-[2-(6-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.009);

N-[1-циано-2-(5,7-дихлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.010);

N-[2-(5,7-дихлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.011);

N-[2-(5-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.012);

N-[2-(5-хлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.013);

N-[2-(5-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.014);

N-[2-(5-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.015);

N-[1-циано-2-(3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.016);

N-{2-[6-хлор-3-(2-метоксиэтокси)-2Н-индазол-2-ил]}-1-циано-1-метилэтил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.017);

N-{2-[6-хлор-3-(2-диметиламиноэтокси)-2Н-индазол-2-ил]}-1-циано-1-метилэтил}-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.018);

N-[1-циано-2-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.019);

N-[1-циано-2-(5,7-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.020);

N-[1-циано-2-(4,6-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.021);

N-[1-циано-2-(4,6-дихлор-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.022);

N-[2-(6-бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.023);

N-[2-(6-бром-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.024);

N-[1-циано-2-(3-метокси-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.025);

N-[1-циано-2-(3-метокси-6-трифторметил-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.026);

N-[2-(6-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.027);

N-[2-(6-хлор-3-этокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.028);

N-[2-(6-хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.029);

N-[2-(6-хлор-3-пропокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.030);

N-[2-(6-хлор-3-бутокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.031);

метиловый эфир 2-[2-циано-2-метил-2-(4-трифторметоксибензоиламино)этил]-3-метокси-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (соединение № 2.032)

N-[1-циано-2-(3-метокси-6-нитро-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.033);

N-[2-(6-амино-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.034);

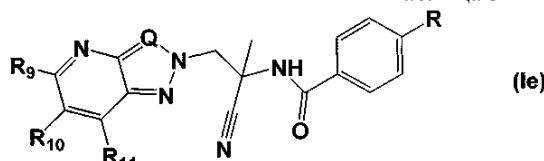
N-[2-(6-ацетиламино-3-метокси-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.035);

метил 2-[2-циано-2-метил-2-(4-трифторметоксибеноилзамино)этил]-3-метокси-2Н-индазол-6-карбоксамид (соединение № 2.036);

N-[2-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.037);
 N-[2-(6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.038);
 N-[1-циано-1-метил-2-(3,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.039);
 N-[1-циано-2-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.040);
 N-[1-циано-2-(4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.041);
 N-[2-(3-бром-6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.042);
 N-[2-(7-бром-6-хлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.043);
 N-[1-циано-2-(3,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.044);
 N-[1-циано-2-(6,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.045);
 N-[1-циано-2-(3,7-дигром-4,6-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.046);
 N-[2-(7-бром-6,7-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.047);
 N-[1-циано-1-метил-2-(4,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.048);
 N-[1-циано-1-метил-2-(4,6,7-трихлор-2Н-индазол-2-ил)этил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 2.049);
 N-[2-(6-хлор-3-метил-2Н-индазол-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 2.050).

2.001-2.050 относятся к вышеописанным соединениям для идентификации и ссылок, приведённых ниже.

Таблица 3



V=N; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂, P=N;

R₃=R₄=R₆=H; a=1; R₅=CH₃; Z=C(O); R₇=п-фенил-R

Соединение #	R	Q	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
3.001	OCF ₃	C-OMe	H	Cl	H
3.002	SCF ₃	C-OMe	H	Cl	H
3.003	OCF ₃	N	H	Br	Me
3.004	SCF ₃	N	H	Br	Me
3.005	OCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.006	SCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.007	OCF ₃	C-OMe	H	Br	Me
3.008	OCF ₃	C-OMe	H	Cl	Me
3.009	OCF ₃	C-H	H	Br	Me
3.010	OCF ₃	C-H	H	Cl	Me
3.011	OCF ₃	C-H	H	Br	H
3.012	SCF ₃	C-H	H	Br	H
3.013	OCF ₃	C-H	H	Cl	Cl
3.014	SCF ₃	C-H	H	Cl	Cl
3.015	OCF ₃	C-H	H	Br	Cl
3.016	SCF ₃	C-H	H	Br	Cl
3.017	OCF ₃	C-Cl	H	Cl	H
3.018	SCF ₃	C-Cl	H	Cl	H
3.019	OCF ₃	C-Br	H	Cl	H
3.020	SCF ₃	C-Br	H	Cl	H
3.021	OCF ₃	C-H	H	Cl	Br
3.022	SCF ₃	C-H	H	Cl	Br
3.023	SCF ₃	C-H	H	Br	Me

Соединения общей формулы (Ie), которые представляют особый интерес:

N-[2-(6-хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметокси-

бензамид (соединение № 3.001);

N-[2-(6-хлор-3-метокси-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.002);

N-[2-(6-бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.003);

N-[2-(6-бром-7-метил-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.004);

N-[2-(6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.005);

N-[2-(6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.006);

N-[2-(6-бром-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.007);

N-[2-(6-хлор-3-метокси-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.008);

N-[2-(6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.009);

N-[2-(6-хлор-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.010);

N-[2-(6-бром-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.011);

N-[2-(6-бром-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.012);

N-[2-(6-бром-7-метил-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметилтиобензамид (соединение № 3.023);

N-[1-циано-2-(3,6-дихлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.017);

N-[2-(3-бром-6-хлор-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-циано-1-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид (соединение № 3.019).

Номера 3.001-3.012, 3.017, 3.019 и 3.023 относятся к вышеописанным соединениям для идентификации и ссылок.

Способ применения примеров

Способ А. Способ скрининга для тестирования активности соединений против *Haemonchus contortus*.

Двадцать личинок L1 *Haemonchus contortus* помещают в лунки титрационного микропланшета, содержащего питательную среду и испытуемое соединение в ДМСО. Затем титрационный микропланшет выдерживают при 27°C, где дают развиваться личинкам L1. Анализ проводят на 4 день для определения успешного развития до стадии L3. В качестве контроля используют личинки, подвергают действию ДМСО в отсутствие испытуемого соединения. Соединения под номерами 1.002, 1.005, 1.006, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.014, 1.017, 1.018, 1.025, 1.031, 1.045, 1.054, 1.055, 1.061, 1.076, 1.079, 1.081, 1.084, 2.004, 2.010, 2.020, 2.033, 3.003 и 3.004 дают по меньшей мере 90% ингибирования подвижности при концентрации теста, равной 0,15 м.д. на 4 день обследования. Соединения под номерами 1.003, 1.007, 1.011, 1.015, 1.032, 1.038, 1.042, 1.043, 1.047, 1.048, 1.056, 1.057, 1.060, 1.066, 1.067, 1.070, 1.071, 1.075, 1.078, 2.001, 2.002, 2.003, 2.005, 2.006, 2.007, 2.013, 2.015, 2.016, 2.021, 3.010 и 3.019 дают по меньшей мере 90% ингибирования подвижности при концентрации теста, равной 0,04 м.д. на 4 день обследования. Соединения под номерами 1.001, 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.037, 1.039, 1.044, 1.085, 1.089, 1.091, 1.092, 1.093, 2.012, 2.014, 2.027, 2.028, 2.039, 3.005, 3.007, 3.008 и 3.017 дают по меньшей мере 90% ингибирования подвижности при концентрации теста, равной 0,01 м.д. на 4 день обследования. Соединения под номерами 1.064, 1.065, 1.069, 1.083, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.094, 1.095, 2.008, 2.009, 2.023, 2.024, 2.025, 2.026, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 2.045, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 2.050, 3.001, 3.002, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012 и 3.023 дают по меньшей мере 90% ингибирования подвижности при концентрации теста, равной 0,0025 м.д. на 4 день обследования.

Способ В. Способ скрининга для тестирования активности соединений против *Haemonchus contortus in vivo* в монгольской песчанке (*Meriones unguiculatus*).

Монгольские песчанки, по меньшей мере, пятинедельного возраста иммунодепрессируют и искусственно инфицируют при помощи приблизительно 1000 заключённых в оболочку личинок *Haemonchus contortus* третьей возрастной стадии. Через шесть дней после инфицирования монгольские песчанки подвергают пероральному принудительному введению испытуемых соединений, растворённых в смеси 2 ч. ДМСО и 1 ч. полиэтиленгликоля (ПЭГ 400), в дозах 10 и 1 мг/кг. В качестве контроля используют песчанки, обработанные только плацебо (2 ч. ДМСО и 1 ч. ПЭГ 400 или чистый ПЭГ 400) в отсутствие испытуемого соединения. На 9 день (3 дня после обработки) песчанки умерщвляют и вскрывают для извлечения паразитов из желудка. Эффективность рассчитывают как средний процент уменьшения числа

личинок в каждой тестовой группе в сравнении со средним числом личинок из контрольной группы. В каждом скрининге достигнуто значительное уменьшение заражения нематодами в присутствии соединений формулы (I), особенно из табл. 1-3. Соединения под номерами 1.001, 1.008, 1.012, 1.013 и 1.014 обеспечивают по меньшей мере 95%-ное уменьшение заражения нематодами в монгольских песчанках, подвергнутых пероральному принудительному введению испытуемых соединений в дозе 100 мг/кг. Соединения под номерами 1.012, 1.033, 1.064, 2.008, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 3.001 обеспечивают по меньшей мере 95%-ное уменьшение заражения нематодами в дозе 10 мг/кг. Соединения под номерами 1.094, 2.048, 3.001, 3.007 и 3.009 обеспечивают по меньшей мере 95%-ное уменьшение заражения нематодами в дозе 1 мг/кг. Соединения под номерами 3.005, 3.006, 3.011, 3.012, 3.017 и 3.019 обеспечивают по меньшей мере 95%-ное уменьшение заражения нематодами в дозе 0,5 мг/кг.

Способ С. Способ скрининга для тестирования активности соединений против *Ctenocephalides felis*.

Взрослые особи *Ctenocephalides felis* возрастом от трёх до пяти дней (50) аспирируют в камеру для испытаний. Отдельный стеклянный цилиндр, закрытый с одного конца самозатягивающейся гибкой плёнкой, помещают наверху камеры для испытаний в таком положении, чтобы блохи могли проникать через плёнку и питаться содержимым стеклянного цилиндра. Испытуемое соединение растворяют в ДМСО и добавляют к бычьей крови, которую затем помещают в стеклянный цилиндр. Кровь, обработанная ДМСО, служит контролем. Блохи содержатся при 20-22°C, 40-60% относительной влажности, в то время как обработанная кровь находится при 37°C и 40-60% относительной влажности. Обработанную кровь меняют ежедневно в течение шести дней, в течение которых яйца и фекальные массы собирают в камере с блохами. На 6 день содержимое каждой камеры внимательно осматривают и помещают в блюдце, содержащее личиночное питание, состоящее из песка, растёртую пищу для кошек и сухую коровью кровь. Блюдца выдерживают при 28°C и 82% относительной влажности в течение 11 дней. Затем отсевают куколки, взвешивают и возвращают в контролируемые условия ещё дополнительно на 5 дней, после чего определяют лёт взрослых особей. Массы куколок и лёт взрослых особей затем сравнивают с контролями. Соединения под номерами 1.012, 1.013, 1.020, 1.034, 1.064 и 3.005 дают по меньшей мере 80% уменьшения массы куколок при концентрации теста, равной 100 м.д. Соединение под номером 2.048 даёт по меньшей мере 80% уменьшения массы куколок при концентрации теста, равной 25 м.д.

Способ Д. Способ скрининга для тестирования активности соединений против *Trichostomylus colubriformis*.

Двадцать личинок L1 *Trichostomylus colubriformis* помещают в лунки титрационного микропланшета, содержащего питательную среду и испытуемое соединение в ДМСО. Затем титрационный микропланшет выдерживают при 27°C, где дают развиваться личинкам L1. Анализ проводят на 4 день для определения успешного развития до стадии L3. Личинки подвергают действию ДМСО и не используют испытуемое соединение в качестве контроля. Соединения под номерами 1.008, 1.014, 1.042, 1.047, 1.048, 1.073, 2.001, 2.003 и 2.020 дают по меньшей мере 90% ингибирования подвижности при концентрации теста, равной 0,15 м.д. на 4 день обследования. Соединения под номерами 1.001, 1.003, 1.007, 1.011, 1.037, 1.038, 1.043, 1.056, 1.066, 1.070, 1.071, 2.012 и 2.016 дают по меньшей мере 90% ингибирования подвижности при концентрации теста, равной 0,04 м.д. на 4 день обследования. Соединения под номерами 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.039, 1.064, 1.065, 2.008, 2.009 и 3.005 дают по меньшей мере 90% ингибирования подвижности при концентрации теста, равной 0,01 м.д. на 4 день обследования. Соединения под номерами 1.094, 2.040, 2.048, 2.049, 3.006, 3.009, 3.011 и 3.012 дают по меньшей мере 90% ингибирования подвижности при концентрации теста, равной 0,0025 м.д. на 4 день обследования.

Способ Е. Способ скрининга для тестирования активности соединений против *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei* и *Nematodirus battus* *in vivo* в овцах.

Овец заражали пероральным введением инфицированных на 3 стадии личинками (L3) *Ostertagia circumcincta* (~3,000 инфицированных L3 на животное) в день -28, *Haemonchus contortus* (~2,000 инфицированных L3 на животное) в день -25, *Nematodirus battus* (~3,000 инфицированных L3 на животное), *Trichostrongylus axei* (~3,000 инфицированных L3 на животное) в день -23, *Cooperia curticei* (~3,000 инфицированных L3 на животное) и *Trichostrongylus colubriformis* (~3,000 инфицированных L3 на животное) в день -21. Разработан такой график прививок, чтобы нематоды находились во взрослом состоянии в день 0. Тестовые соединения растворяют в смеси ДМСО/ кукурузное масло (1:1) при концентрации, равной 100 мг/мл. Весь курс лечения проводят пероральным введением сразу же в день 0. При умерщвлении подопытного животного на день 15 удаляют сычуг, тонкую кишку и толстую кишку (в том числе и слепую кишку). Счёт нематод проводят на аликвоты, соответствующие 10% (содержание сычуга и тонких кишок, всасывание сычуга) или 20% (содержание толстых кишок). Все нематоды были подразделены на виды или отнесены к видам на основе локализации регенерации (взрослые самки, личинки четвёртой стадии) для общего счёта в расчёте на вид. Эффективность рассчитывают как процент снижения среднего числа личинок в каждой тестовой группе по сравнению со снижением среднего числа личинок в контрольной группе. В этом скрининге достигнуто значительное снижение заражения нематодами в присутствии соединений формулы (I), особенно представленных в табл. 1-3. Соединения под номерами 1.012 и 1.013 обеспечивают по меньшей мере 90%-ное снижение заражения нематодами в дозе, равной 30 мг/кг.

Кроме того, соединения под номерами 1.064, 1.094, 2.048, 3.005, 3.009 и 3.011 обеспечивают >90% эффективности против одного или нескольких разновидностей нематод, тестируемых в таких низких дозах, как 1 или 3 мг/кг. Например, соединение 3.009 обеспечивает >95% эффективности против *Trichosstrongylus* в дозе, равной 3 мг/кг, а соединения под номерами 1.064, 1.094 и 2.048 обеспечивают >95% эффективности против *Haemonchus*, *Ostertagia*, и *Trichostrongylus* в дозе, равной 3 мг/кг, а соединения под номерами 3.005 и 3.011 являются более чем на 95% более эффективными против этих паразитов в таких низких дозах, как 1 мг/кг.

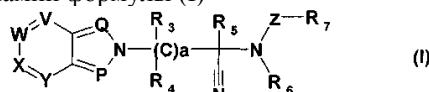
Способ F. Способ скрининга для тестирования активности соединений против микрофилярии *Dirofilaria immitis*.

От четырёхсот до шестисот микрофилярий *Dirofilaria immitis* помещают в лунки титрационного микропланшета, содержащего буфер и испытуемое соединение в ДМСО. Затем титрационный микропланшет выдерживают при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂. Оценку проводят через 24 ч для определения выживаемости микрофилярий. В качестве контроля используют микрофилярии, подвергнутые действию ДМСО, без участия испытуемого соединения. Соединения под номерами 1.003, 1.012, 1.013, 1.064, 1.086, 1.087, 1.090, 1.094, 2.043, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 3.005, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012, 3.017, 3.019 и 3.023 дают по меньшей мере 90%-ное ингибирование подвижности при концентрации теста, равной 50 м.д.

Таким образом, после того как детально описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения, становится понятным, что изобретение, определённое вышеупомянутыми параграфами, не ограничивается конкретными подробностями, сформулированными в вышеупомянутом описании, поскольку возможно множество очевидных вариантов описания, не выходящих за рамки объёма и сущности настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Арилоазол-2-илцианоэтиламин формулы (I)



где Р представляет N;

Q представляет C-R₂ или N;

V представляет C-R₈ или N;

W представляет C-R₉;

X представляет C-R₁₀ или N;

Y представляет C-R₁₁ или N;

R₂ R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₇-циклоалкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, фенокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкилокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонил, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкилсульфенил, галоген-C₁-C₆-алкилсульфенил, C₁-C₆-алкилсульфонил, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилкарбоксиламино, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, ди-C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, ди-C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, амино-C₁-C₆-алкил, формил, HO₂C-, C₁-C₆-алкил-O₂C-, незамещённый или замещённый фенил или незамещённый или замещённый фенокси, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфенила, C₁-C₆-алкилсульфонила и галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила;

R₃, R₄ и R₅, каждый независимо друг от друга, представляют водород, C₁-C₆-алкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфенил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонилокси-C₁-C₆-алкил;

R₆ представляет водород, C₁-C₆-алкил;

R₇ представляет незамещённый или замещённый фенил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, фенила, фенокси, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила, C₁-C₆-алкиламино и ди(C₁-C₆-алкил)амино; незамещённый или замещённый гетарил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила и галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила;

алкилсульфинаила, C_1-C_6 -алкилсульфонила, галоген- C_1-C_6 -алкилсульфонила, C_1-C_6 -алкиламино, ди(C_1-C_6 -алкил)амино; или незамещённый или замещённый нафтил или хинолил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкилтио, галоген- C_1-C_6 -алкилтио, арилтио, C_1-C_6 -алкокси, галоген- C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкоксикарбонила, галоген- C_1-C_6 -алкоксикарбонила, C_1-C_6 -алкилсульфинаила, C_1-C_6 -алкилсульфонила, галоген- C_1-C_6 -алкилсульфонила, C_1-C_6 -алкиламино, ди(C_1-C_6 -алкил)амино;

где арил представляет 6-10-членное ароматическое кольцо и гетарил представляет 4-7-членный моноциклический, 7-11-членный бициклический или 10-15-членный трициклический ароматический гетероцикл, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O, и S;

z представляет $C(O)$, $C(S)$ или $S(O)_p$;

а равно 1, 2 или 3;

р представляет 0, 1 или 2; и

его соли.

2. Арилоазол-2-илцианоэтиламин по п.1, где

Q представляет N;

V представляет $C-R_8$;

X представляет $C-R_{10}$;

Y представляет $C-R_{11}$;

R_8 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо друг от друга, представляют водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, C_3-C_7 -циклоалкил, гидрокси- C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкилтио, галоген- C_1-C_6 -алкилтио, арилтио, C_1-C_6 -алкокси, фенокси, C_1-C_6 -алкокси- C_1-C_6 -алкокси, C_3-C_7 -циклоалкилокси, галоген- C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкоксикарбонил, галоген- C_1-C_6 -алкоксикарбонил, C_1-C_6 -алкилсульфинаил, галоген- C_1-C_6 -алкилсульфинаил, C_1-C_6 -алкилсульфонил, C_1-C_6 -алкиламино, ди(C_1-C_6 -алкил)амино, C_1-C_6 -алкилкарбоксиламино, C_1-C_6 -алкиламино- C_1-C_6 -алкокси, ди- C_1-C_6 -алкиламино- C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкиламино- C_1-C_6 -алкил, ди- C_1-C_6 -алкиламино- C_1-C_6 -алкил, амино- C_1-C_6 -алкил, формил, HO_2C- , C_1-C_6 -алкил- O_2C- , незамещённый или замещённый фенил или незамещённый или замещённый фенокси, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкилтио, арилтио, C_1-C_6 -алкокси, галоген- C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкоксикарбонила, C_1-C_6 -алкилсульфинаила, галоген- C_1-C_6 -алкилсульфинаила, C_1-C_6 -алкилсульфонила и галоген- C_1-C_6 -алкилсульфонила;

R_3 , R_4 и R_6 представляют атомы водорода;

R_5 представляет метил;

R_7 представляет незамещённый или замещённый фенил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила, фенила, фенокси, C_1-C_6 -алкилтио, галоген- C_1-C_6 -алкилтио, арилтио, C_1-C_6 -алкокси, галоген- C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкоксикарбонила, галоген- C_1-C_6 -алкоксикарбонила, C_1-C_6 -алкилсульфинаила, C_1-C_6 -алкилсульфонила и ди(C_1-C_6 -алкил)амино; незамещённый или замещённый гетарил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкилтио, галоген- C_1-C_6 -алкилтио, арилтио, C_1-C_6 -алкокси, галоген- C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкоксикарбонила, галоген- C_1-C_6 -алкоксикарбонила, C_1-C_6 -алкилсульфинаила, галоген- C_1-C_6 -алкилсульфинаила, C_1-C_6 -алкилсульфонила, C_1-C_6 -алкиламино и ди(C_1-C_6 -алкил)амино;

z представляет $C(O)$ и

а равно 1; и

его соли.

3. Арилоазол-2-илцианоэтиламин по п.1, где

Q представляет N;

V представляет $C-R_8$;

X представляет $C-R_{10}$;

Y представляет $C-R_{11}$;

R_3 , R_4 и R_6 представляют атомы водорода;

R_5 представляет водород, C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил, гидрокси- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкилтио- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкилокси- C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкилсульфонилокси- C_1-C_6 -алкил;

R_7 представляет незамещённый фенил или фенил, замещённый одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила, фенила, фенокси, C_1-C_6 -алкокси, галоген- C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкилтио, галоген- C_1-C_6 -алкилтио, галоген- C_1-C_6 -алкилсульфинаила и галоген- C_1-C_6 -алкилсульфонила;

R_8 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо друг от друга, представляют водород, галоген, C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил, циано, C_1-C_6 -алкокси, галоген- C_1-C_6 -алкокси, C_2-C_6 -алкенил, C_1-C_6 -алкиламино, гидрокси- C_1-C_6 -алкил, формил, HO_2C- , C_1-C_6 -алкил- O_2C- или незамещённый

V представляет C-R₈ или N;

W представляет C-R₉;

Х представляет С-Р₁₀ или N;

Y представляет C-R₁₁ или N.

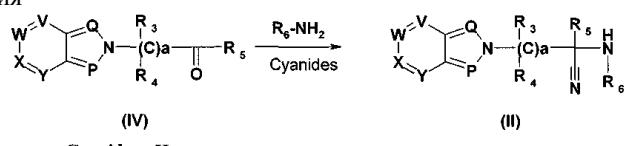
$R_2 R_8, R_9, R_{10}$ и R_{11} , каждый независимо друг от друга, представляют водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, $C_1\text{-}C_6$ -алкил, $C_2\text{-}C_6$ -алкенил, $C_2\text{-}C_6$ -алкинил, $C_3\text{-}C_7$ -циклоалкил, гидрокси- $C_1\text{-}C_6$ -алкил, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкил, $C_1\text{-}C_6$ -алкилтио, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкилтио, арилтио, $C_1\text{-}C_6$ -алкокси, фенокси, $C_1\text{-}C_6$ -алкокси- $C_1\text{-}C_6$ -алкокси, $C_3\text{-}C_7$ -циклоалкилокси, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкокси, $C_1\text{-}C_6$ -алкилкарбонил, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкилкарбонил, $C_1\text{-}C_6$ -алкилсульфенил, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкилсульфенил, $C_1\text{-}C_6$ -алкилсульфонил, $C_1\text{-}C_6$ -алкиламино, ди($C_1\text{-}C_6$ -алкил)амино, $C_1\text{-}C_6$ -алкилкарбоксиламино, $C_1\text{-}C_6$ -алкиламино- $C_1\text{-}C_6$ -алкокси, ди- $C_1\text{-}C_6$ -алкиламино- $C_1\text{-}C_6$ -алкокси, $C_1\text{-}C_6$ -алкиламино- $C_1\text{-}C_6$ -алкил, ди- $C_1\text{-}C_6$ -алкиламино- $C_1\text{-}C_6$ -алкил, амино- $C_1\text{-}C_6$ -алкил, формил, HO_2C , $C_1\text{-}C_6$ -алкил- O_2C , незамещённый или замещенный фенил или незамещённый или замещённый фенокси, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, $C_1\text{-}C_6$ -алкила, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкила, $C_1\text{-}C_6$ -алкилтио, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкилтио, арилтио, $C_1\text{-}C_6$ -алкокси, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкокси, $C_1\text{-}C_6$ -алкилкарбонила, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкилкарбонила, $C_1\text{-}C_6$ -алкилсульфенила, галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкилсульфенила, $C_1\text{-}C_6$ -алкилсульфонила и галоген- $C_1\text{-}C_6$ -алкилсульфонила;

R_3 , R_4 и R_5 , каждый независимо друг от друга, представляют водород, C_1 - C_6 -алкил, гидрокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил- C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкилсульфонилокси- C_1 - C_6 -алкил;

а равно 1, 2 или 3;

Т представляет уходящую группу;

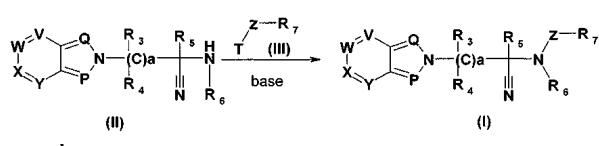
(ii) получение производного α -аминонитрила формулы (II) при взаимодействии карбонильного соединения общей формулы (IV), содержащего источник цианида, с амином общей формулы $R_6\text{-NH}_2$ в присутствии соли аммония



Сианиды - Cyanides

Где $R_3, R_4, R_5, P, Q, V, W, X, Y$ и a определены в предыдущем параграфе S, S' — единица

(iii) взаимодействие соединения формулы (II) с соединением (III) в присутствии основания в растворителе.



где $R_2, R_4, R_5, R_6, P, Q, V, W, X, Y$ и a определены выше;

где $R_3, R_4, R_5, R_6, T, Q, V, W, X, Y$ и z определены выше,
 R_7 представляет незамещённый или замещённый фенил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, фенила, фенокси, C_1 - C_6 -алкилтио, галоген- C_1 - C_6 -алкилтио, арилтио, C_1 - C_6 -алкокси, галоген- C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилкарбонила, C_1 - C_6 -алкилсульфинала, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфинала, C_1 - C_6 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфонила, C_1 - C_6 -алкиламино и ди(C_1 - C_6 -алкил)амино; незамещённый или замещённый гетарил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкилтио, арилтио, C_1 - C_6 -алкокси, галоген- C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилкарбонила, C_1 - C_6 -алкилсульфинала, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфинала, C_1 - C_6 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфонила, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино; или незамещённый или замещённый нафтил или хинолил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилтио, галоген- C_1 - C_6 -алкилтио, арилтио, C_1 - C_6 -алкокси, галоген- C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилкарбонила, C_1 - C_6 -алкилсульфинала, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфинала, C_1 - C_6 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфонила, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино;

з представляет $C(O)$, $C(S)$ или $S(O)_n$;

предлагает 0, 1 или 2;

Т представляет уходящую группу.

10. Способ лечения эндопаразитической инфекции у животного, который включает введение животному эффективного количества соединения по п.1.

11. Способ по п.10, в котором эндопаразитическая инфекция вызвана гельминтами, выбранными из группы, состоящей из Anaplocephala (Anoplocephala), Ancylostoma, Anecator, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Cyathostomum, Cylicocyclus, Cylicodontophorus, Cylicostephanus, Craterostomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipylidium, Dirofilaria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filaroides, Habronema, Haemonchus, Metastrongylus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Paracaris, Schistosoma, Strongylus, Taenia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus, Triodontophorous, Uncinaria, Wuchereria и их комбинаций.

12. Способ по п.11, где гельминты представляют Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis, Cooperia curticei, Nematodirus battus и их комбинации.

13. Способ по п.12, где гельминты представляют Haemonchus contortus и соединение представляют соединение формулы (I), в котором

P представляет N;

Q представляет C-R₂ или N;

V представляет C-R₈ или N;

W представляет C-R₉;

X представляет C-R₁₀;

Y представляет C-R₁₁;

R₂ представляет водород, Cl, Br, метил или метокси;

R₃, R₄ и R₆ представляют H;

R₅ представляет метил;

R₇ представляет фенил, замещённый OCF₃, SCF₃ или CHFCF₃;

R₈ представляет H, Cl, Br, F или CN;

R₉ представляет H, Cl или Br;

R₁₀ представляет H, Cl, Br или CF₃;

R₁₁ представляет H, Cl, Br или метил;

z представляет C(O) и

а представляет 1.

14. Способ по п.12, где гельминты представляют Haemonchus contortus и соединение представляет соединение формулы (I), в котором

V представляет N;

X представляет C-R₁₀;

Y представляет C-R₁₁;

R₂ представляет водород, Cl, Br, метил или метокси;

R₃, R₄ и R₆ представляют H;

R₅ представляет метил;

R₇ представляет фенил, замещённый OCF₃ или SCF₃;

R₉ представляет H;

R₁₀ представляет Cl или Br;

R₁₁ представляет H;

z представляет C(O) и

а представляет 1.

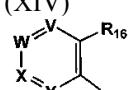
15. Способ лечения эктопаразитической инфекции у животного, который включает введение животному эффективного количества соединения по п.1.

16. Способ по п.15, в котором эктопаразитическая инфекция вызвана эктопаразитом, выбранным из группы, состоящей из блох, клещей, комаров, мух, вшей, мясных мух и их комбинации.

17. Способ по п.16, в котором эктопаразитической инфекцией являются блохи.

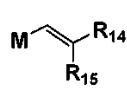
18. Способ получения арилоазол-2-ил-цианоэтиламина по п.1, где Q представляет CH, который включает:

(а) взаимодействие соединения формулы (XIV)



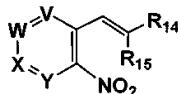
(XIV)

с соединением формулы (XV)



(XV)

с образованием соединения формулы (XIII)



(XIII)

где V представляет C-R₈ или N;

W представляет C-R₉;

X представляет C-R₁₀ или N;

Y представляет C-R₁₁ или N;

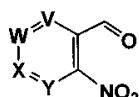
R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁, каждый независимо друг от друга, представляют водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₃-C₇-циклоалкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, фенокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкилокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонил, галоген-C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкилсульфенил, галоген-C₁-C₆-алкилсульфенил, C₁-C₆-алкилсульфонил, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкилкарбоксиламино, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, ди-C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, ди-C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкил, амино-C₁-C₆-алкил, формил, HO₂C-, C₁-C₆-алкил-O₂C-, незамещённый или замещённый фенил или незамещённый или замещённый фенокси, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилтио, галоген-C₁-C₆-алкилтио, арилтио, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфенила, галоген-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилсульфонила и галоген-C₁-C₆-алкилсульфонила;

R₁₆ представляет галоген или трифторметансульфонил;

R₁₄ и R₁₅ независимо представляют C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкилкарбонил и

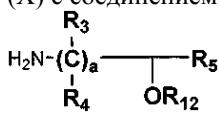
M представляет триалкилолово, борную кислоту или эфир борной кислоты;

введение соединения формулы (XIII) в окислительное расщепление с образованием соединения формулы (X)



(X)

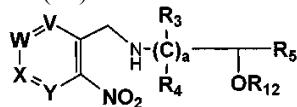
взаимодействие соединения формулы (X) с соединением формулы (XI)



(XI)

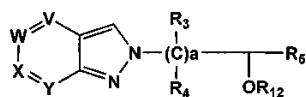
в которой R₃, R₄ и R₅, каждый независимо друг от друга, представляют водород, галоген, C₁-C₆-алкил, гидрокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилтио-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфенил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонилокси-C₁-C₆-алкил; и

R₁₂ представляет гидроксизащитную группу, с образованием соединения формулы (IX)



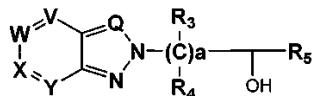
(IX)

введение соединения формулы (IX) в стадию гетероциклизации с образованием соединения формулы (VIII)



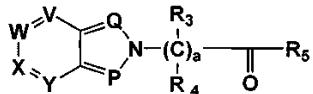
(VIII)

введение соединения формулы (VIII) в стадию снятия защиты с гидроксильной группы с образованием соединения формулы (VII)



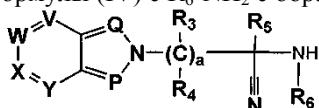
(VII)

где Q представляет CH; и
окисление соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (IV), где Q представляет CH



(IV)

(b) взаимодействие соединения формулы (IV) с R6-NH2 с образованием соединения формулы (II)



(II)

где R6 представляет водород или C1-C6-алкил; и

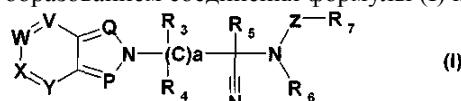
(c) взаимодействие соединения формулы (II) с T-Z-R7, где

T представляет уходящую группу;

Z представляет C(O), C(S) или S(O)p;

R7 представляет незамещённый или замещённый фенил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C1-C6-алкила, галоген-C1-C6-алкила, фенила, фенокси, C1-C6-алкилтио, галоген-C1-C6-алкилтио, арилтио, C1-C6-алкокси, галоген-C1-C6-алкокси, C1-C6-алкилкарбонила, галоген-C1-C6-алкилкарбонила, C1-C6-алкилсульфина, галоген-C1-C6-алкилсульфина, C1-C6-алкилсульфонила, галоген-C1-C6-алкилсульфонила, C1-C6-алкиламино и ди(C1-C6-алкил)амино; незамещённый или замещённый гетарил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C1-C6-алкила, галоген-C1-C6-алкила, C1-C6-алкилтио, галоген-C1-C6-алкилтио, арилтио, C1-C6-алкокси, галоген-C1-C6-алкокси, C1-C6-алкилкарбонила, галоген-C1-C6-алкилкарбонила, C1-C6-алкилсульфина, галоген-C1-C6-алкилсульфина, C1-C6-алкилсульфонила, галоген-C1-C6-алкилсульфонила, C1-C6-алкиламино, ди(C1-C6-алкил)амино; или незамещённый или замещённый нафтил или хинолил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C1-C6-алкила, галоген-C1-C6-алкила, C1-C6-алкилтио, галоген-C1-C6-алкилтио, арилтио, C1-C6-алкокси, галоген-C1-C6-алкокси, C1-C6-алкилкарбонила, галоген-C1-C6-алкилкарбонила, C1-C6-алкилсульфина, галоген-C1-C6-алкилсульфина, C1-C6-алкилсульфонила, галоген-C1-C6-алкилсульфонила, C1-C6-алкиламино, ди(C1-C6-алкил)амино;

в присутствии основания с образованием соединения формулы (I) по п.1



где P представляет N;

Q представляет CH;

V представляет C-R8 или N;

W представляет C-R9;

X представляет C-R10 или N;

Y представляет C-R11 или N;

R8, R9, R10 и R11, каждый независимо друг от друга, представляют водород, амино, амидо, циано, нитро, галоген, C1-C6-алкил, C2-C6-алкенил, C2-C6-алкинил, C3-C7-циклоалкил, гидрокси-C1-C6-алкил, галоген-C1-C6-алкил, C1-C6-алкилтио, галоген-C1-C6-алкилтио, арилтио, C1-C6-алкокси, фенокси, C1-C6-алкокси-C1-C6-алкокси, C3-C7-циклоалкилокси, галоген-C1-C6-алкокси, C1-C6-алкилкарбонил, галоген-C1-C6-алкилкарбонил, C1-C6-алкилсульфина, галоген-C1-C6-алкилсульфина, C1-C6-алкилсульфонил, C1-C6-алкиламино, ди(C1-C6-алкил)амино, C1-C6-алкилкарбоксиламино, C1-C6-алкиламино-C1-C6-алкокси, ди-C1-C6-алкиламино-C1-C6-алкокси, C1-C6-алкиламино-C1-C6-алкил, ди-C1-C6-алкиламино-C1-C6-алкил, амино-C1-C6-алкил, формил, HO2C-, C1-C6-алкил-O2C-, незамещённый или замещённый фенил или незамещённый или замещённый фенокси, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C1-C6-алкила, галоген-C1-C6-алкила, C1-C6-алкилтио, галоген-C1-C6-алкилтио, арилтио, C1-C6-алкокси, галоген-C1-C6-алкокси, C1-C6-алкилкарбонила, галоген-C1-C6-алкилкарбонила, C1-C6-алкилсульфина, галоген-C1-C6-алкилсульфина и

галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфонила;

R_3 , R_4 и R_5 , каждый независимо друг от друга, представляют водород, C_1 - C_6 -алкил, гидрокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилтио- C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксилкарбонила- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонилокси- C_1 - C_6 -алкил;

R_6 представляет водород, C_1 - C_6 -алкил;

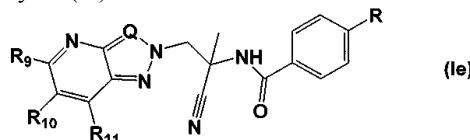
R_7 представляет незамещённый или замещённый фенил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, фенила, фенокси, C_1 - C_6 -алкилтио, галоген- C_1 - C_6 -алкилтио, арилтио, C_1 - C_6 -алкокси, галоген- C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилкарбонила, C_1 - C_6 -алкилсульфинила, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфинила, C_1 - C_6 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфонила, C_1 - C_6 -алкиламино и ди(C_1 - C_6 -алкил)амино; незамещённый или замещённый гетарил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилтио, галоген- C_1 - C_6 -алкилтио, арилтио, C_1 - C_6 -алкокси, галоген- C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилкарбонила, C_1 - C_6 -алкилсульфинила, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфинила, C_1 - C_6 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфонила, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино; или незамещённый или замещённый нафтил или хинолил, где заместители независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из циано, нитро, галогена, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкилтио, галоген- C_1 - C_6 -алкилтио, арилтио, C_1 - C_6 -алкокси, галоген- C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилсульфинила, C_1 - C_6 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_6 -алкилсульфонила, C_1 - C_6 -алкиламино, ди(C_1 - C_6 -алкил)амино;

z представляет $C(O)$, $C(S)$ или $S(O)_p$;

а равно 1, 2 или 3 и

p представляет 0, 1 или 2.

19. Соединение по п.1 формулы (Ie)



где $R=SCF_3$ или OCF_3 ;

$Q=C-R_2$;

R_2 представляет водород, Br, F, Cl, метил, метокси, этокси или пропокси и R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, галоген или C_1 - C_6 -алкил.

20. Соединение по п.19, где

R_2 представляет H, Br или метокси и

R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, Br или Cl.

21. Соединение по п.19, где

R_2 представляет H и

R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, Br или Cl.

22. Соединение по п.21, где

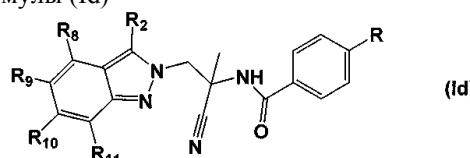
R представляет OCF_3 ;

R_2 представляет H;

R_9 и R_{11} представляют H;

R_{10} представляет Br.

23. Соединение по п.1 формулы (Id)



где $R=SCF_3$ или CF_3 ;

R_2 представляет водород, Br, F, Cl, метил, метокси, этокси, пропокси, бутокси, $O(CH_2)_2OCH_3$ или $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, галоген, нитро, амино, амидо, алкилкарбониламино, HO_2C- , алкил- O_2C- , галоген- C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкил.

24. Соединение по п.23, где

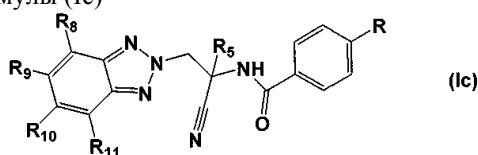
R_2 представляет водород, Br, Cl, метил, метокси или этокси и

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, Cl, Br, метил, CF_3 или нитро.

25. Соединение по п.23, где

R_2 представляет водород или метокси и

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, Cl или Br.
26. Соединение по п.1 формулы (Ic)



где $R=SCF_3$ или OCF_3 ;

R_5 представляет C_1 - C_6 -алкил, гидроксиалкил, алкилтиоалкил или алкилсульфонилоксиалкил и

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, галоген, циано, амино, аминоалкил, алкиламиноалкил, формил, HO_2C -, алкил- O_2C -, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкенил, C_1 - C_6 -алкокси или галоген- C_1 - C_6 -алкокси.

27. Соединение по п.26, где

R_5 представляет C_1 - C_6 -алкил или гидроксиалкил и

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, галоген, HO_2C -, алкил- O_2C -, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси или галоген- C_1 - C_6 -алкокси.

28. Соединение по п.27, где

R_5 представляет метил или гидроксиалкил и

R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, представляют H, метил, CF_3 , Cl, Br, F, метокси или трифторметокси.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2