



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129375** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A01N 43/42 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

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

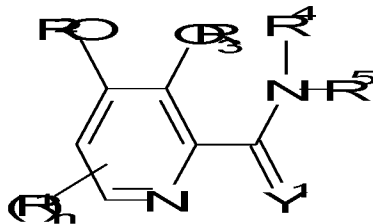
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2022 00276</p> <p>(22) Дата подання заявки: 23.07.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.04.2025</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1910586.5, 2001180.5</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.07.2019, 28.01.2020</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB, GB</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 08.06.2022, Бюл.№ 23</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.04.2025, Бюл.№ 14</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2020/070743, 23.07.2020</p>	<p>(72) Винахідник(и): М'юр Калум (GB), Бургін Райан (GB), Джордан Лінда (GB), Джексон Вікторія (GB)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ГЛОБАХЕМ НВ, Brustem Industriepark Lichtenberglaan 2019, 3800 Sint-Truiden, Belgium (BE)</p> <p>(74) Представник: Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1134214 A1, 19.09.2001 WO 01/49667 A1, 12.07.2001 WO 2019/006157 A1, 03.01.2019 US 2007254894 A1, 01.11.2007</p>
--	--

(54) ПОХІДНІ ПІКОЛІНАМІДУ, ПРИДАТНІ ЯК СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІ ФУНГЦИДИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується похідних піколінової кислоти, які є застосовними у лікуванні грибкових захворювань, зокрема, у рослин.



UA 129375 C2

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

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

Новою загрозою, яка вносить свій вклад у цю ситуацію, є поява організмів, що мають стійкість до хімічних препаратів, наприклад, стійких до гліфосату бур'янів у США і стійких до стробілурину штамів видів грибів, що належать до септорій.

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

У РСТ/GB2019/050111 [опублікованій як WO2019/141980] показано, що деякі похідні піколінової кислоти застосовні у лікуванні грибкового захворювання.

Метою певних варіантів здійснення даного винаходу є забезпечення пестицидів (наприклад, фунгіцидів), які характеризуються або невиборною активністю, тобто активністю широкого спектра дії, або які є вибірно активними відносно конкретних цільових організмів.

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

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

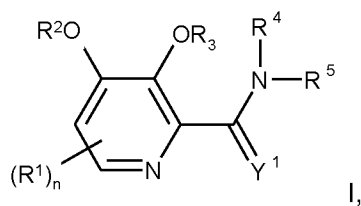
Сполуки за даним винаходом можуть бути такими ж активними як сполуки, відомі з рівня техніки, або більш активними за них. Вони можуть характеризуватися активністю щодо організмів, у яких виробилась стійкість до сполук, відомих з рівня техніки. Однак даний винахід може також стосуватися сполук, які характеризуються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

Сполуки за даним винаходом можуть бути більш селективними, ніж сполуки, відомі з рівня техніки, тобто вони можуть характеризуватися кращою, схожою або навіть трохи більш низькою активністю, ніж сполуки, відомі з рівня техніки, щодо цільових видів, однак характеризуватися значною мірою більш низькою активністю щодо нецільових видів (наприклад, сільськогосподарських культур, які захищають).

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

Суть винаходу

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



де Y¹ незалежно вибраний із O або S;

кожний із R¹, R^{5a} і R¹⁵ у кожному випадку незалежно вибраний з C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, галогену, нітро, OR¹¹, SR¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², C(O)OR¹²,

$C(O)NR^{12}R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $S(O)(NR^{12})R^{12}$, $S(O)R^{12}$, ціано, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -алкінілу і $NR^{12}R^{13}$;

кожний із R^2 і R^3 незалежно вибраний з H, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $CH_2OC(O)R^{14}$ і $CH_2OC(O)OR^{14}$;

5 R^4 у кожному випадку незалежно вибраний із: H, C_3-C_6 -циклоалкілу, C_1-C_6 -алкілу і бензилу; або R^3 і R^4 разом утворюють групу, незалежно вибрану з C_1-C_2 -алкілену, $-C(O)-$ і $-C(S)-$;

R^5 являє собою 10-членну гетероарильну групу, вибрану з хіноліну, ізохіноліну і хіназоліну; при цьому R^5 заміщений 1-5 групами R^{5a} і/або однією групою $Z^1-Z^2-R^6$;

Z^1 незалежно є відсутнім або являє собою CR^8R^9 ;

10 Z^2 незалежно є відсутнім або вибраний із $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)NR^7$, $NR^7C(O)$, $S(O)_2NR^7$, $NR^7S(O)_2$, $S(O)NR^7$, $NR^7S(O)$, CR^8R^9 , $C(O)$, $C(S)$, $C=NOR^{10}$ і NR^7 ;

R^6 у кожному випадку незалежно вибраний із C_3-C_8 -алкілу і C_0-C_3 -алкілен- R^{6a} ; де R^{6a} у кожному випадку незалежно вибраний з фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклоалкілу і C_5-C_8 -циклоалкілу; указана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною; указана гетероарильна або фенільна група є необов'язково заміщеною 1-5 групами R^{15} , або указана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є необов'язково заміщеною 1-4 групами R^{16} ;

20 R^{16} у кожному випадку незалежно вибраний із: $=O$, $=S$, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу; галогену, нітро, OR^{11} , SR^{12} , $OS(O)_2R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $S(O)(NR^{12})R^{12}$, $S(O)R^{12}$, ціано, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -алкінілу і $NR^{12}R^{13}$;

кожний із R^7 і R^{12} у кожному випадку незалежно вибраний з: H, C_3-C_6 -циклоалкілу, C_1-C_6 -алкілу і бензилу;

або де дві групи R^{12} приєднані до одного і того самого атома азоту, при цьому вказані групи R^{12} разом з указаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце;

25 R^8 у кожному випадку незалежно вибраний із: H, C_3-C_6 -циклоалкілу, C_1-C_6 -алкілу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу;

R^9 у кожному випадку незалежно вибраний із: H, галогену і OR^{10} ;

30 або R^8 і R^9 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати C_3-C_6 -циклоалкільне кільце або 3-, 4-, 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце;

кожний R^{10} у кожному випадку незалежно вибраний із: H, C_3-C_6 -циклоалкілу, C_1-C_6 -алкілу і C_1-C_3 -алкілен- R^{10a} ; де R^{10a} у кожному випадку незалежно вибраний з фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу;

35 R^{11} у кожному випадку незалежно вибраний із: H, C_1-C_6 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $C(O)-C_1-C_6$ -алкілу і C_1-C_6 -галогеналкілу;

R^{13} у кожному випадку незалежно вибраний з: H, C_1-C_6 -алкілу, $C(O)-C_1-C_6$ -алкілу і $S(O)_2-C_1-C_6$ -алкілу;

40 або де група R^{12} і група R^{13} приєднані до одного і того самого атома азоту, при цьому вказані групи R^{12} і R^{13} разом з указаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце;

R^{14} незалежно у кожному випадку являє собою: C_1-C_6 -алкіл, феніл, бензил і C_3-C_6 -циклоалкіл;

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

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

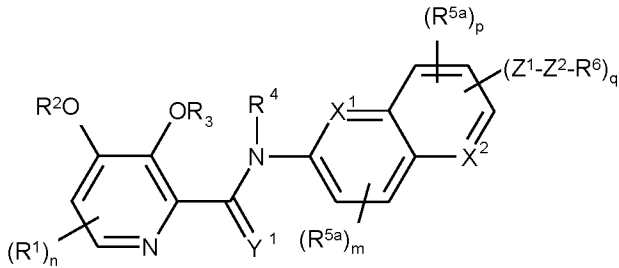
45 r незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4;

q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1; i

де будь-який указаний вище алкіл, алкілен, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл (в тому числі, у якому дві групи R^{12} або група R^{12} і група R^{13} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкільне кільце), алкініл, $C(O)$ -алкіл, $S(O)_2$ -алкіл і бензил є необов'язково заміщеними, де це можливо з хімічної точки зору, 1-4 замісниками, кожний з яких є незалежно вибраний у кожному випадку з групи, що складається з: $=O$; $=NR^a$, $=NOR^a$, C_1-C_4 -алкілу, галогену, нітро, ціано, C_1-C_4 -галогеналкілу, C_2-C_4 -алкенілу, C_2-C_4 -алкінілу, NR^aR^b , $S(O)_2R^a$, $S(O)R^a$, $S(O)(NR^a)R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, OR^a і SR^a ;

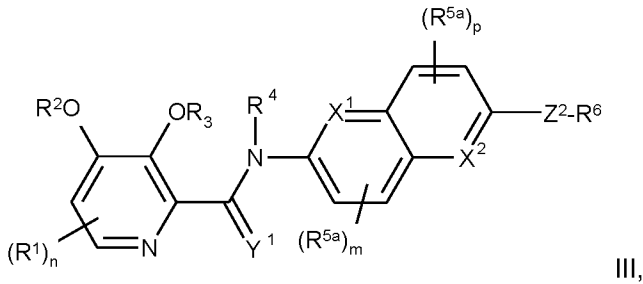
50 де R^a незалежно вибраний із H і C_1-C_4 -алкілу; і R^b незалежно вибраний з H, C_1-C_4 -алкілу, $C(O)-C_1-C_4$ -алкілу і $S(O)_2-C_1-C_4$ -алкілу.

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



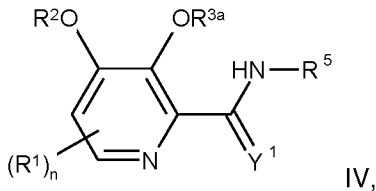
де R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, n, Z¹, Z² і R⁶ являють собою такі, як описано вище для формули I; один з X¹ і X² являє собою атом азоту і один з X¹ і X² являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; і q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

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



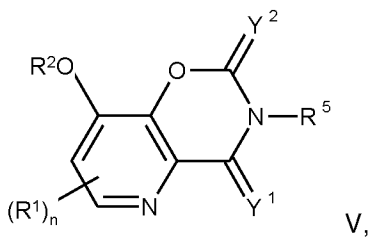
де R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, n, Z² і R⁶ являють собою такі, як описано вище для формули I; один з X¹ і X² являє собою атом азоту й один з X¹ і X² являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і p1 незалежно являє собою ціле число вибране з 0, 1, 2 і 3.

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



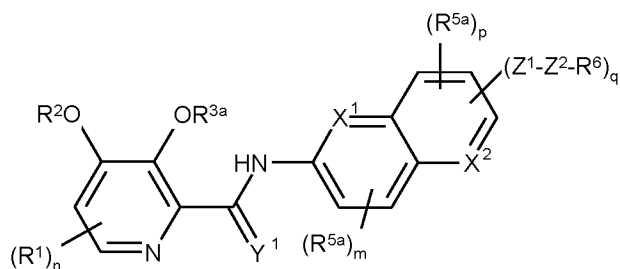
де R¹, R², R⁵ і n являють собою такі, як описано вище для формули I; і R^{3a} незалежно вибраний з: H, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ і CH₂OC(O)OR¹⁴.

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



де R¹, R², R⁵ і n являють собою такі, як описано вище для формули I; і Y² незалежно вибраний з O і S.

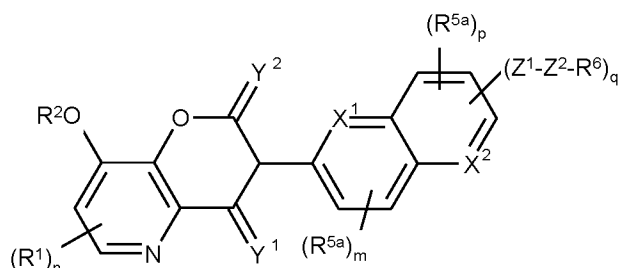
У певних варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули VI:



VI,

де R^1 , R^2 , R^{5a} , n , Z^1 , Z^2 і R^6 являють собою такі, як описано вище для формули I; один з X^1 і X^2 являє собою атом азоту й один з X^1 і X^2 являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1; і R^{3a} незалежно вибраний з: H, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ і CH₂OC(O)OR¹⁴.

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



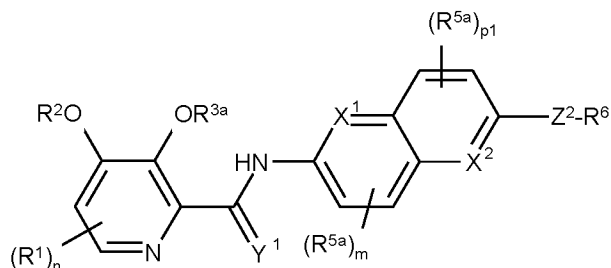
10

VI,

де R^1 , R^2 , R^{5a} , n , Z^1 , Z^2 і R^6 являють собою такі, як описано вище для формули I; один з X^1 і X^2 являє собою атом азоту й один з X^1 і X^2 являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1; і Y^2 незалежно вибраний з O і S.

15

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



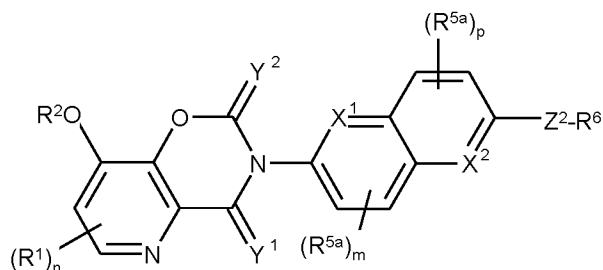
VII,

20

де R^1 , R^2 , R^{5a} , n , Z^2 і R^6 являють собою такі, як описано вище для формули I; один з X^1 і X^2 являє собою атом азоту й один з X^1 і X^2 являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p_1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і R^{3a} незалежно вибраний з: H, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ і CH₂OC(O)OR¹⁴.

25

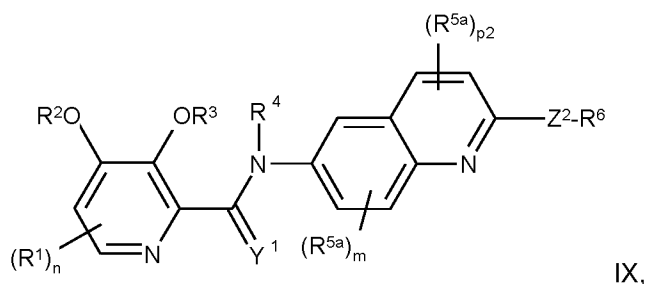
У певних варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули VIII:



VIII,

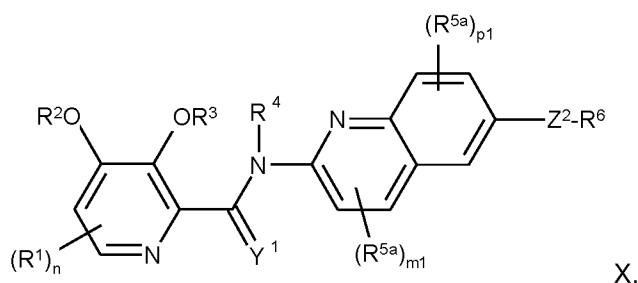
де R^1 , R^2 , R^{5a} , n , Z^2 і R^6 являють собою такі, як описано вище для формули I; один з X^1 і X^2 являє собою атом азоту й один з X^1 і X^2 являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p_1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і Y^2 незалежно вибраний з O і S.

5 У певних варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули IX:



10 де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , n , Z^2 і R^6 являють собою такі, як описано вище для формули I; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і p_2 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2.

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



15 де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , n , Z^2 і R^6 являють собою такі, як описано вище для формули I; m_1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; і p_1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3.

20 Наступні варіанти здійснення розповсюджуються на сполуки згідно з будь-якою з формул (I)-(X). Такі варіанти здійснення є незалежні і взаємозамінні. Будь-який варіант здійснення може бути об'єднаний з будь-яким іншим варіантом здійснення, де це допустимо з хімічної точки зору. Іншими словами, будь-які характерні ознаки з числа описаних у наступних варіантах здійснення можуть бути (де це допустимо з хімічної точки зору) з характерними ознаками, описаними в
25 одному або декількох варіантах здійснення. Зокрема, у випадку, коли у даному описі сполука представлена як приклад або ілюстрація, будь-які два або більше перелічені нижче варіанти здійснення, виражені на будь-якому рівні узагальнення, які при цьому таку сполуку охоплюють, можуть бути об'єднані для забезпечення додаткового варіанта здійснення, який складає частину даного опису.

Можливо, що R^1 у кожному випадку незалежно вибраний із C_1 - C_4 -алкілу, галогену і OR^{11} .

30 Можливо, що n дорівнює 1 або 2. Переважним, проте, є те, що n може дорівнювати 0.

R^2 може бути незалежно вибраним з H, C_1 - C_4 -алкілу і C_3 - C_6 -циклоалкілу. R^2 може бути незалежно вибраним з C_1 - C_4 -алкілу і C_3 - C_6 -циклоалкілу. R^2 може являти собою метил або етил. R^2 може являти собою метил.

35 R^3 може бути незалежно вибраним з H, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $CH_2OC(O)R^{14}$ і $CH_2OC(O)OR^{14}$. R^3 може бути незалежно вибраним з H, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $CH_2OC(O)R^{14}$ і $CH_2OC(O)OR^{14}$. R^3 може бути незалежно вибраним з H і $C(O)R^{14}$. R^3 може являти собою H. R^3 може являти собою $C(O)R^{14}$, наприклад, $C(O)Me$.

R^4 може бути вибраним з C_3 - C_6 -циклоалкілу, C_1 - C_6 -алкілу і бензилу. R^4 може являти собою C_1 - C_4 -алкіл, наприклад, метил. R^4 може являти собою H.

40 Можливо, що R^3 і R^4 разом утворюють групу, незалежно вибрану з C_1 - C_2 -алкілену, $-C(O)-$ і $-C(S)-$. Можливо, що R^3 і R^4 разом утворюють групу $-C(=Y^2)-$; де Y^2 незалежно вибраний з O і S.

Y^2 може являти собою S. Y^2 може являти собою O.

Можливо, що R³ і R⁴ разом утворюють C₁-C₂-алкілен. Можливо, що R³ і R⁴ разом утворюють C₁-алкілен, наприклад, CH₂ або CMe₂. Можливо, що R³ і R⁴ разом утворюють C₂-алкілен, наприклад, CH₂CMe₂, CMe₂CH₂ або CH₂CH₂.

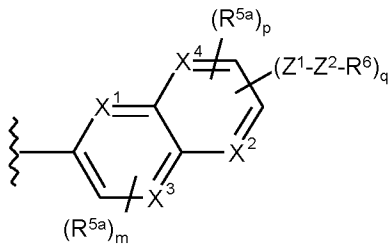
Y¹ може являти собою S. Y¹ може являти собою O.

5 R⁵ може являти собою хінолін. R⁵ може являти собою ізохінолін. R⁵ може являти собою хіназолін.

Можливо, що R⁵ приєднаний до іншої частини молекули за допомогою кільця гетероароматичної групи, яка містить атом (атоми). Можливо, що R⁵ приєднаний до іншої частини молекули за допомогою кільця гетероароматичної групи, яка не містить атом (атоми).

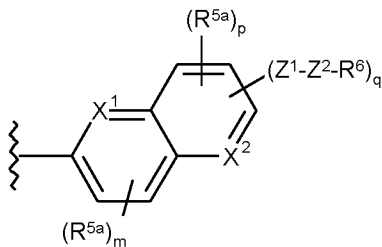
10 Можливо, що R⁵ приєднаний до іншої частини молекули за допомогою атома вуглецю гетероароматичної групи, який не є суміжним з атомом вуглецю, що є частиною обох кілець гетероароматичної групи. У тих випадках, коли він є наявним, можливе приєднання Z¹-Z²-R⁶ до R⁵ за допомогою атома вуглецю гетероароматичної групи, який не є суміжним з атомом вуглецю, що є частиною обох кілець гетероароматичної групи.

15 R⁵ може характеризуватися структурою:



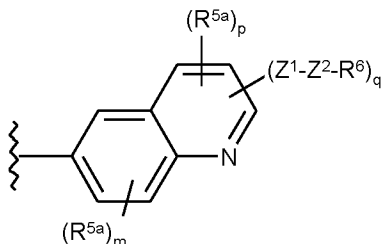
20 , де один з X¹, X², X³ і X⁴ являє собою атом азоту й інші три з X¹, X², X³ і X⁴ являють собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

R⁵ може характеризуватися структурою:



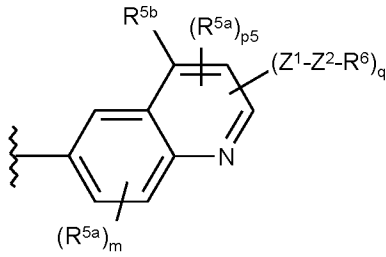
25 , де один з X¹ і X² являє собою атом азоту й один з X¹ і X² являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

R⁵ може характеризуватися структурою:



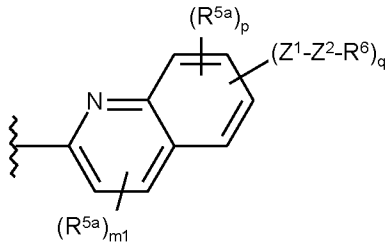
30 , де m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p₃ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

R⁵ може характеризуватися структурою:



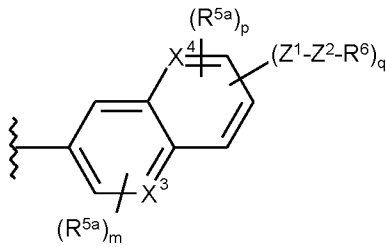
, де m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p_5 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1; R^{5b} вибраний з OR^{11} і C_1 - C_6 -алкільної групи. Можливо, що R^{5b} являє собою C_1 - C_6 -алкіл.

5 R^5 може характеризуватися структурою:



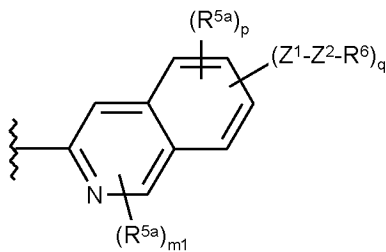
, де m_1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

10 R^5 може характеризуватися структурою:



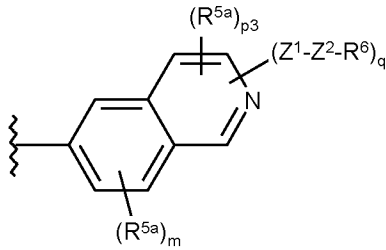
, де один з X^3 і X^4 являє собою атом азоту й один з X^3 і X^4 являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

15 R^5 може характеризуватися структурою:



, де m_1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

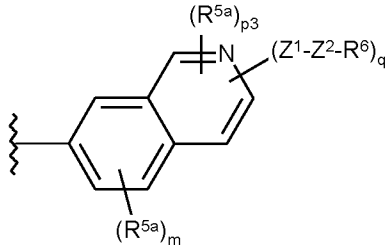
20 R^5 може характеризуватися структурою:



, де m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; $p3$ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

R^5 може характеризуватися структурою:

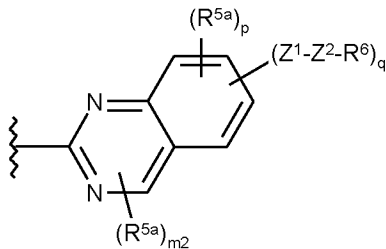
5



, де m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; $p3$ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

R^5 може характеризуватися структурою:

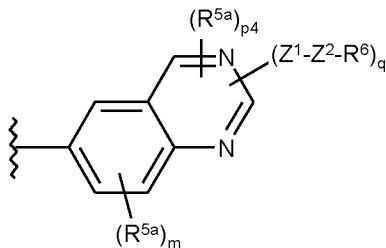
10



, де $m2$ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1; p незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

R^5 може характеризуватися структурою:

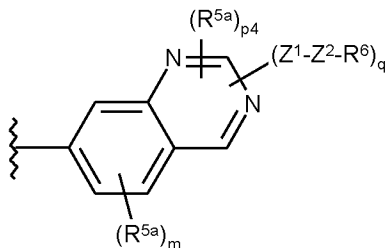
15



, де m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; $p4$ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

R^5 може характеризуватися структурою:

20



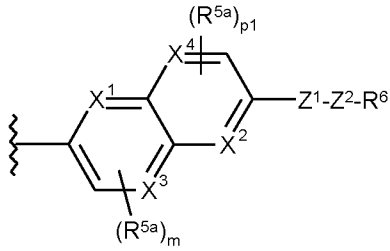
, де m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; $p4$ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

q може дорівнювати 0. Проте переважно q дорівнює 1.

У тих випадках, коли q дорівнює 1, група Z¹-Z²-R⁶ переважно розташована у пара-положенні відносно точки приєднання R⁵ до іншої частини молекули.

R⁵ може характеризуватися структурою:

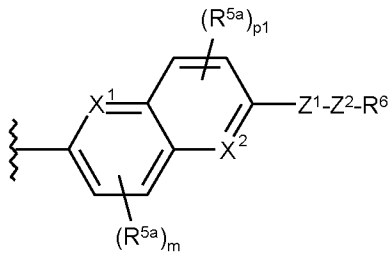
5



, де один з X¹, X², X³ і X⁴ являє собою атом азоту, й інші три з X¹, X², X³ і X⁴ являють собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і p₁ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3.

R⁵ може характеризуватися структурою:

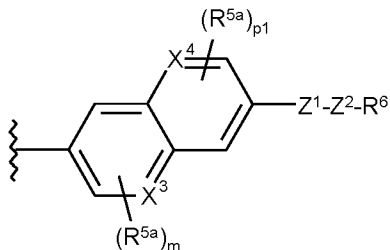
10



, де один з X¹ і X² являє собою атом азоту й один з X¹ і X² являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і p₁ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3.

R⁵ може характеризуватися структурою:

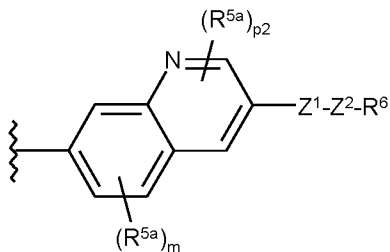
15



, де один з X³ і X⁴ являє собою атом азоту й один з X³ і X⁴ являє собою атом вуглецю; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і p₁ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3. X³ може являти собою N. Як альтернатива, X⁴ може являти собою N.

R⁵ може характеризуватися структурою:

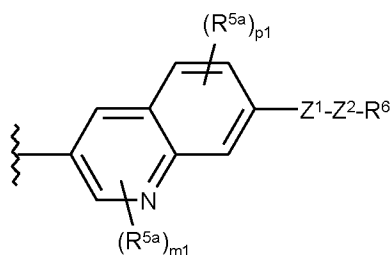
20



, де m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і p₂ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2.

R⁵ може характеризуватися структурою:

25



, де $m1$ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; і $p1$ незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3.

m може дорівнювати 0.

$m1$ може дорівнювати 0.

5 $m2$ може дорівнювати 0.

r може дорівнювати 0. Однак у тих випадках, коли q дорівнює 0, r переважно дорівнює щонайменше 1.

$r1$ може дорівнювати 0.

$r2$ може дорівнювати 0.

10 $r3$ може дорівнювати 0. Однак у тих випадках, коли q дорівнює 0, $r3$ переважно дорівнює щонайменше 1.

$r4$ може дорівнювати 0. Однак у тих випадках, коли q дорівнює 0, $r4$ переважно дорівнює щонайменше 1.

$r5$ може дорівнювати 0. Однак у тих випадках, коли q дорівнює 0, $r5$ переважно дорівнює щонайменше 1.

15 У тих випадках, коли він є наявним, R^{5a} може бути незалежно у кожному випадку вибраний з: ціано, нітро, C_1 - C_4 -алкілу, галогену і OR^{11} .

Z^1 може являти собою CR^8R^9 . Проте переважно Z^1 є відсутнім. $Z^1-Z^2-R^6$ може являти собою Z^2-R^6 .

20 Z^2 може бути відсутнім або бути вибраним з $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, CR^8R^9 і NR^7 . Z^2 може бути відсутнім або бути вибраним з $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , CR^8R^9 , і NR^7 . Z^2 може бути вибраним з CR^8R^9 , S , NR^7 і O . Z^2 може бути відсутнім або бути вибраним з NR^7 , S і O . Z^2 може бути вибраним з O і S . Z^2 може являти собою O . Z^2 може являти собою S . Z^2 може являти собою NR^7 . Z^2 може являти собою CR^8R^9 .

25 R^7 може являти собою H . Проте переважно R^7 являє собою C_1 - C_4 -алкіл, наприклад, метил.

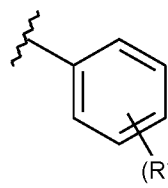
Z^2 може бути відсутнім. $Z^1-Z^2-R^6$ може являти собою R^6 .

R^6 може являти собою CH_2R^{6a} . Як альтернатива R^6 може являти собою R^{6a} .

$Z^1-Z^2-R^6$ може являти собою $Z^1-Z^2-R^{6a}$. $Z^1-Z^2-R^6$ може являти собою Z^2-R^{6a} . $Z^1-Z^2-R^6$ може являти собою R^{6a} .

30 R^{6a} може являти собою необов'язково заміщений феніл, наприклад, незаміщений феніл. R^6 може являти собою необов'язково заміщений феніл, наприклад, незаміщений феніл.

R^{6a} може характеризуватися структурою:

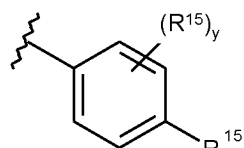


, де x являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4 і 5.

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

В одиничному випадку R^{15} може бути розташований у пара-положенні відносно Z^2 .

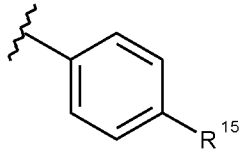
R^{6a} може характеризуватися структурою:



40 , де y являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4.

y може дорівнювати щонайменше 1. y може дорівнювати 1 або 2. y може дорівнювати 1. y може дорівнювати 0.

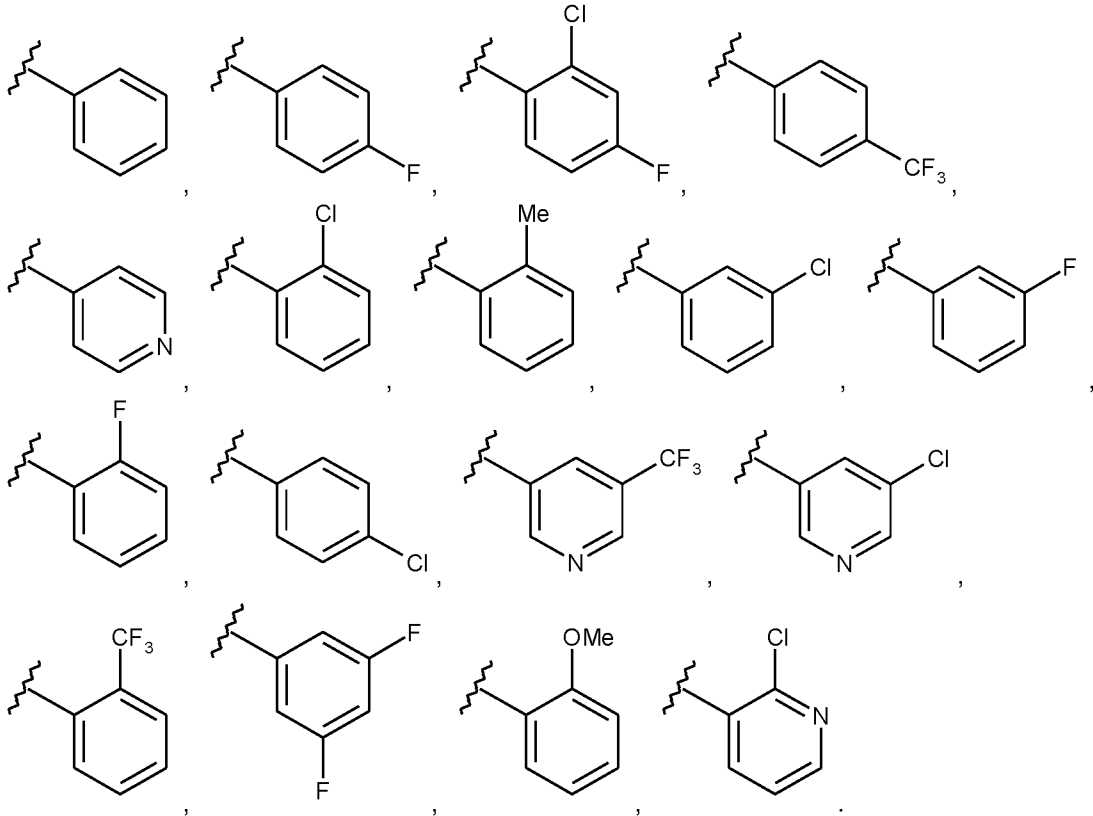
R^{6a} може характеризуватися структурою:



5 R¹⁵ може бути незалежно у кожному випадку вибраний з: ціано, нітро, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, галогену, S-R¹² і O-R¹¹. R¹⁵ може бути незалежно у кожному випадку вибраний з: C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу і галогену.

R^{6a} може являти собою 6-членний гетероарил, наприклад, піридин.

R^{6a} може характеризуватися структурою, вибраною з:

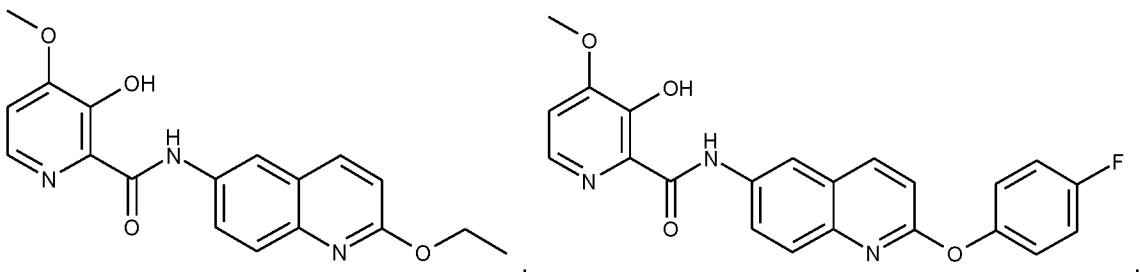


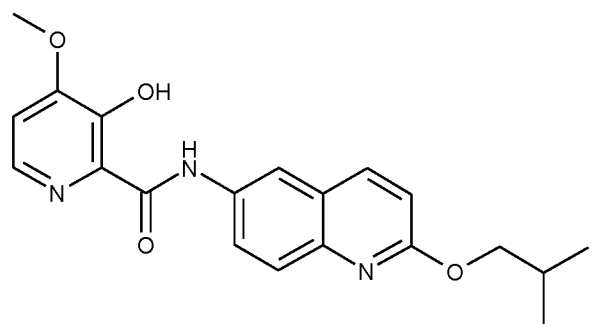
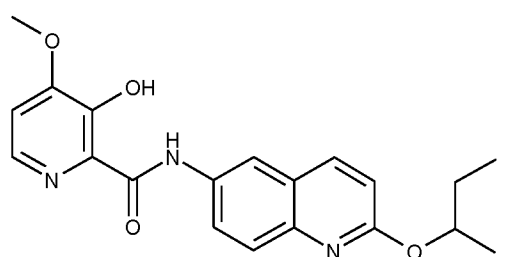
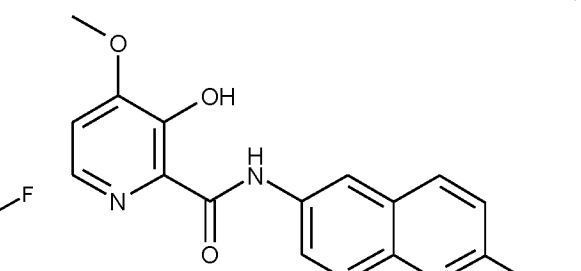
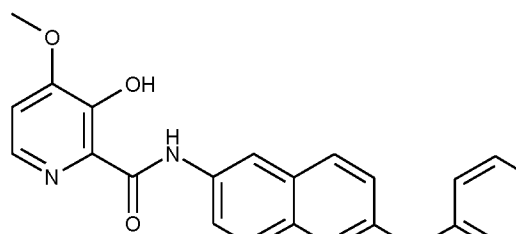
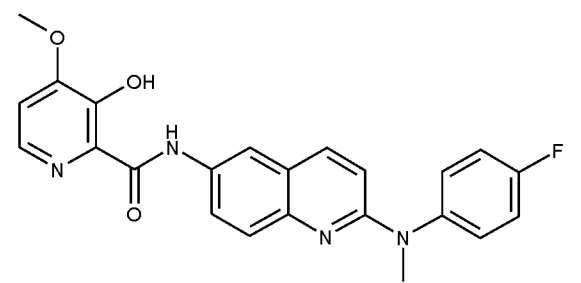
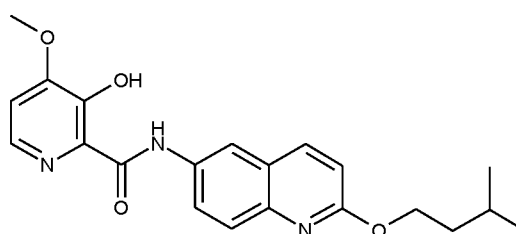
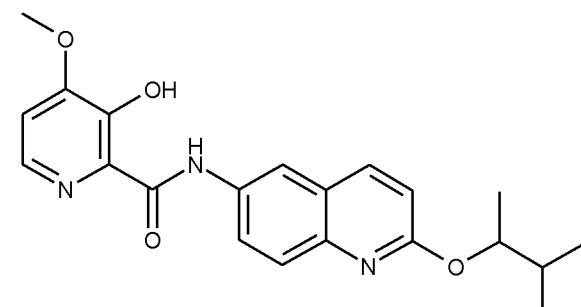
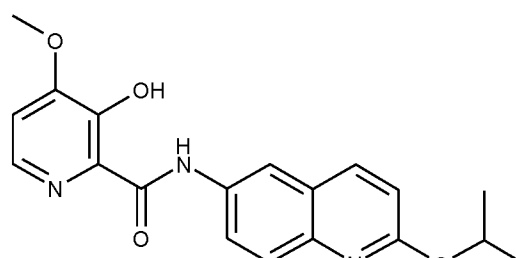
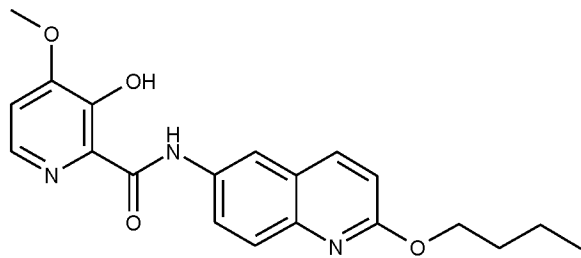
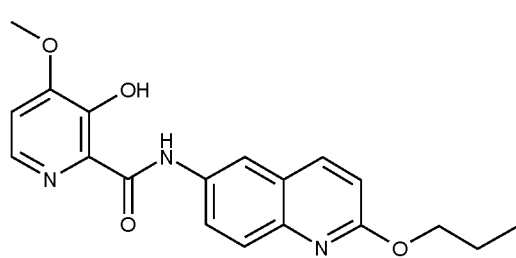
10

15

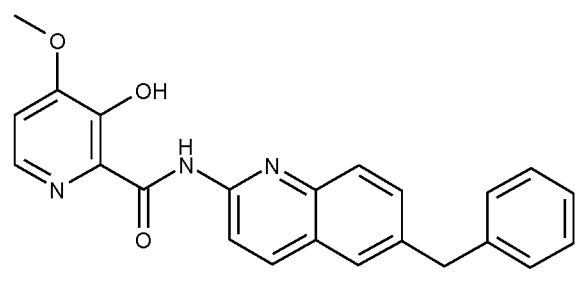
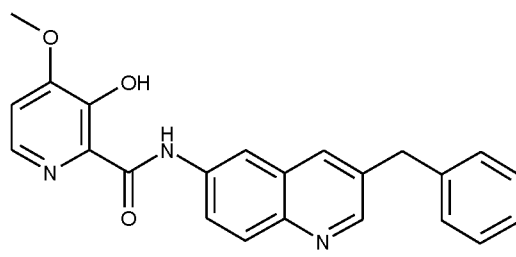
R⁶ може являти собою C₃-C₈-алкіл, наприклад, C₃-C₆-алкіл. Це є особливо переважним, коли Z² вибраний з O, S і NR⁷.

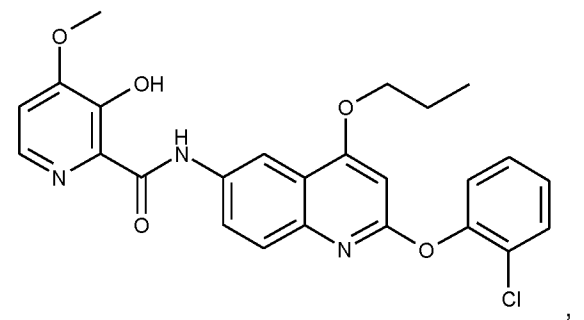
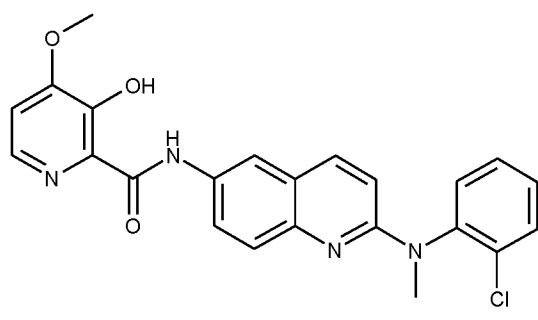
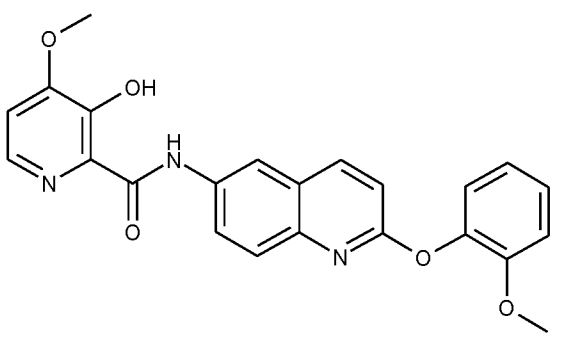
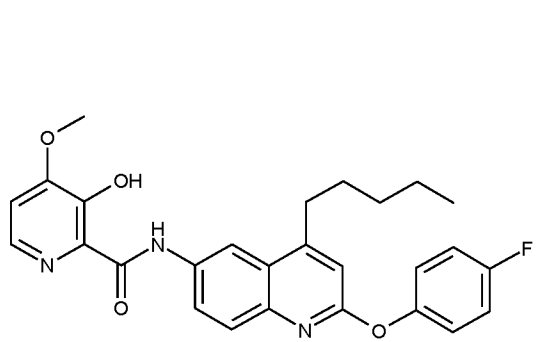
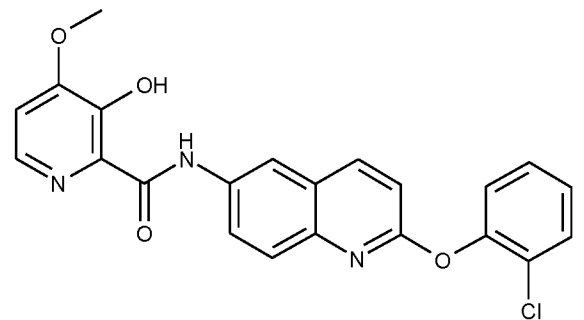
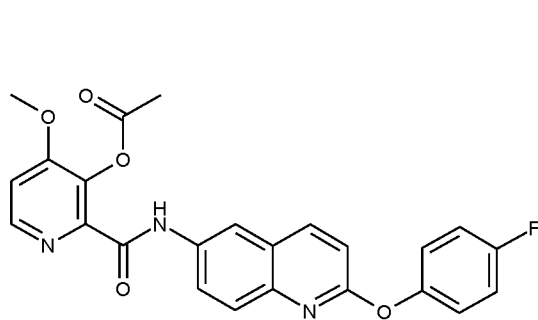
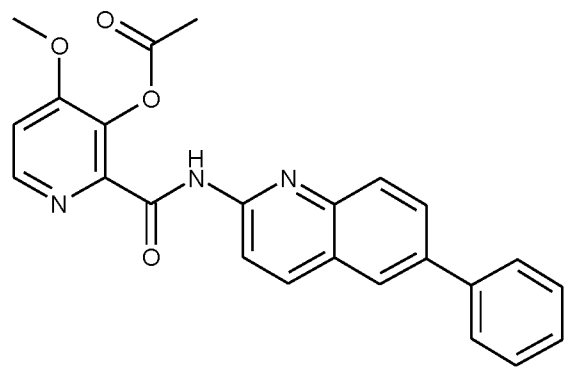
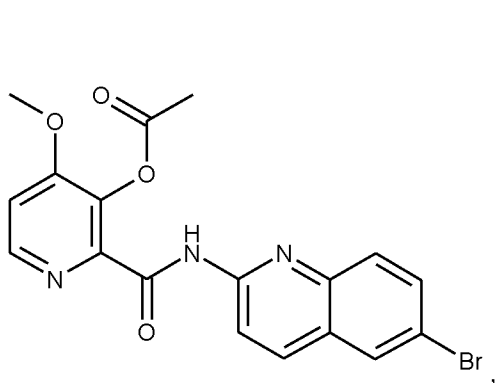
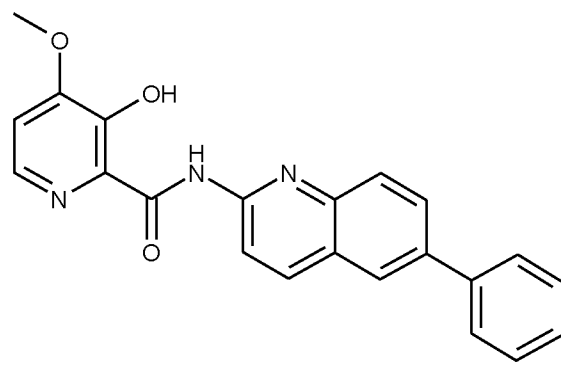
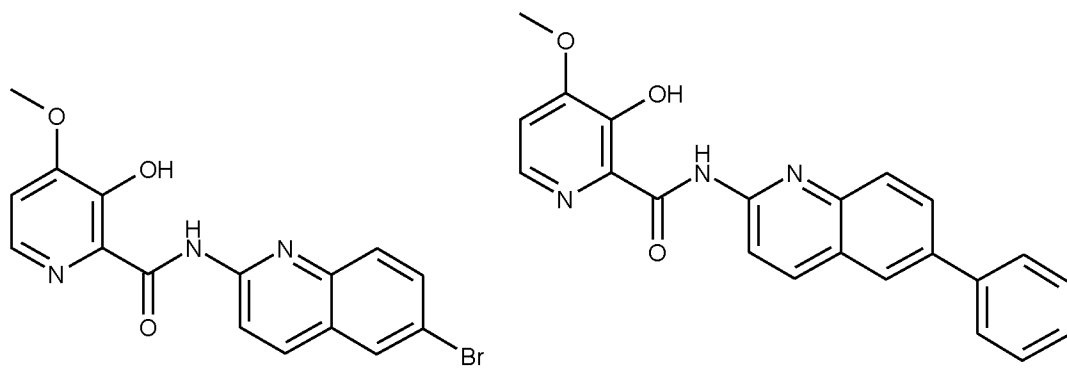
Сполука формули (I) може бути вибрана з:



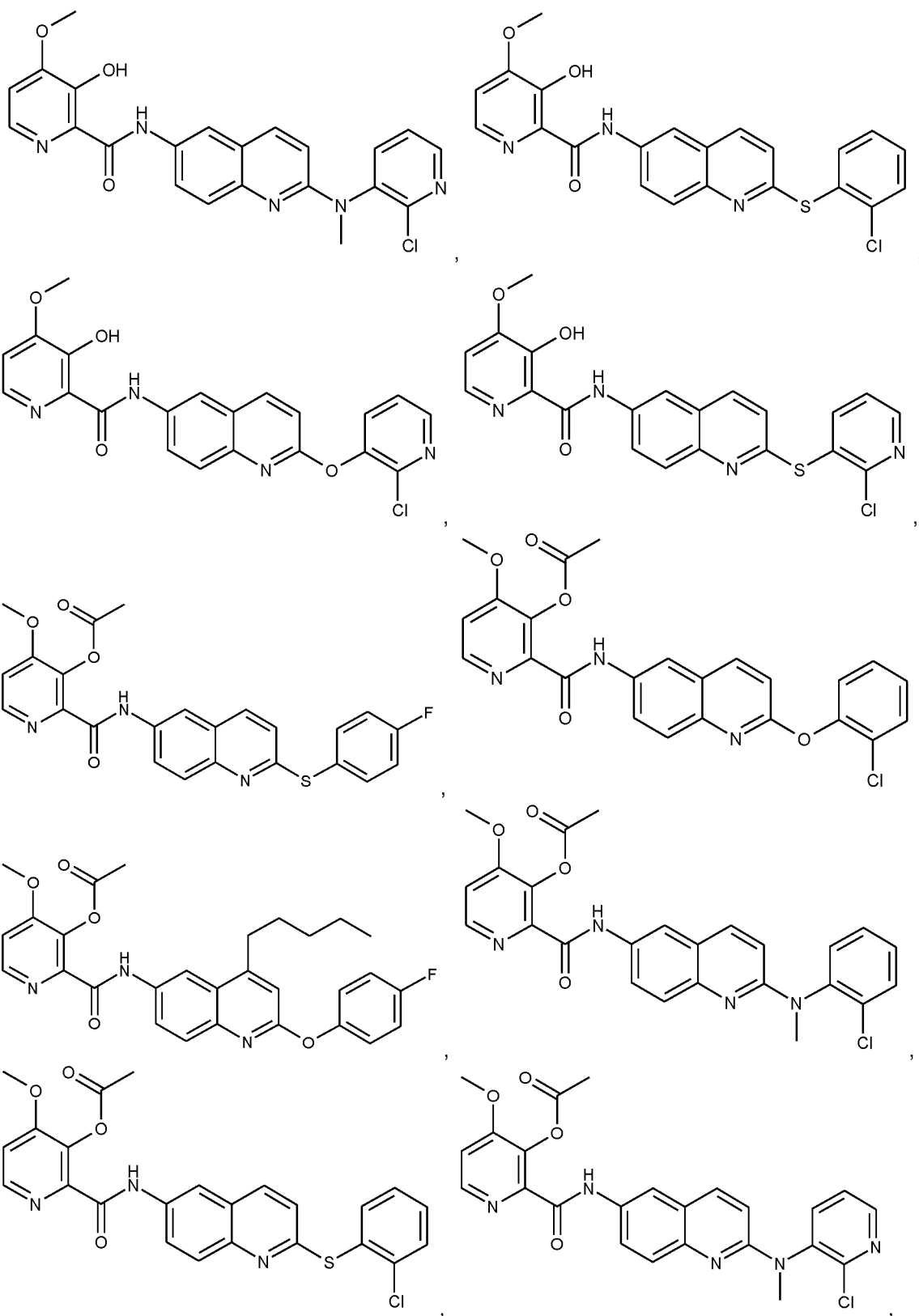


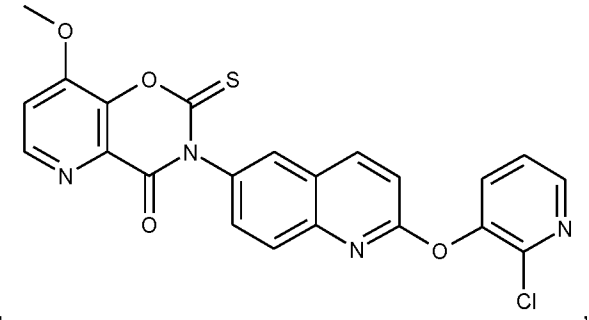
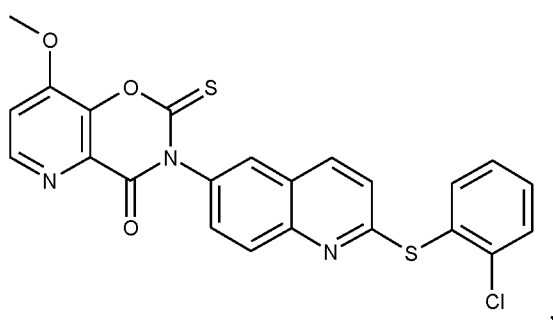
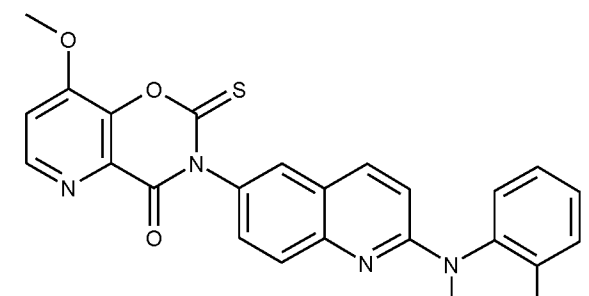
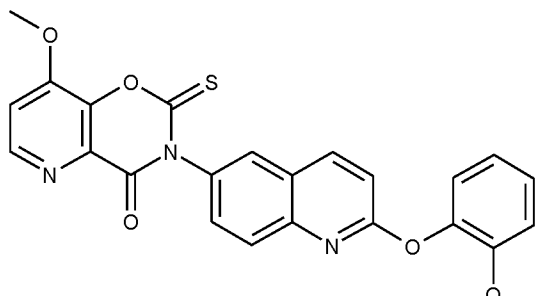
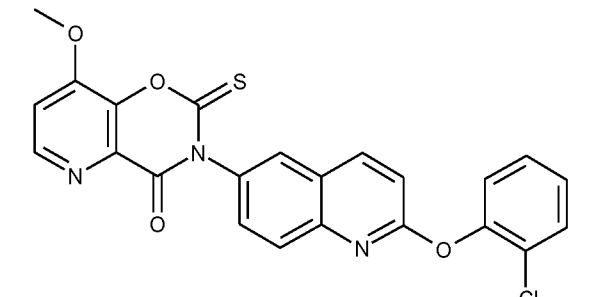
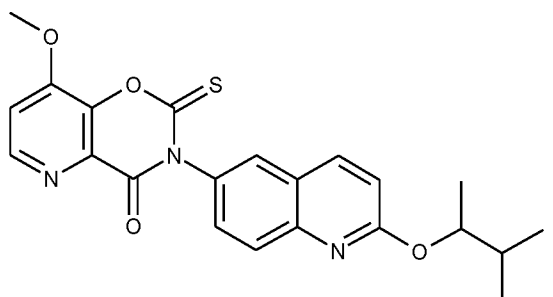
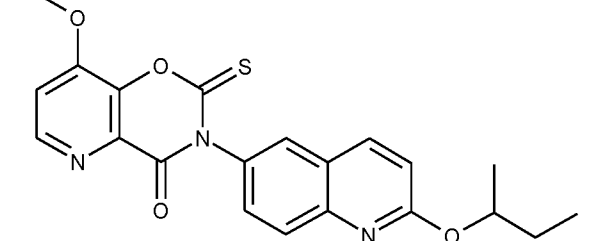
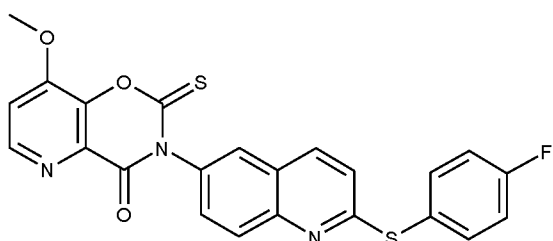
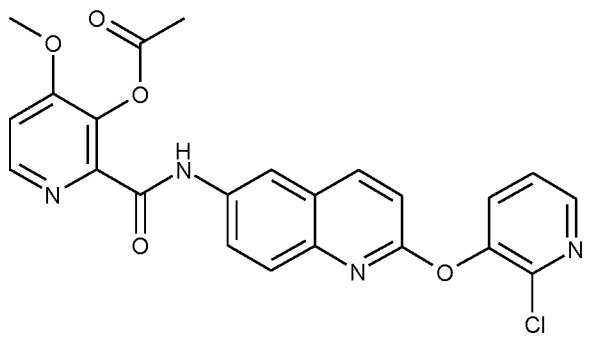
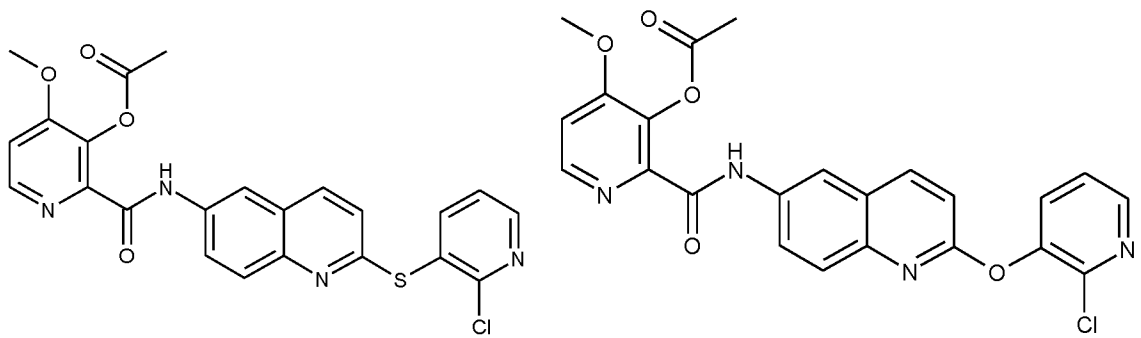
5



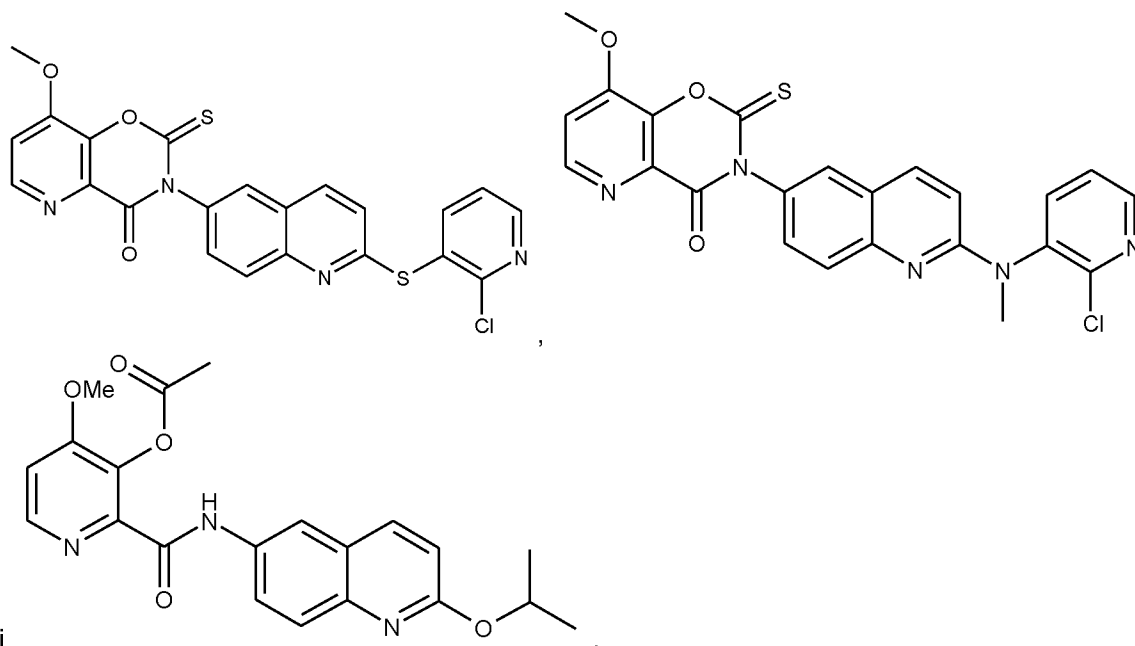


5





5



Докладний опис

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

Термін “алкіл” стосується лінійного або розгалуженого насиченого одновалентного вуглеводневого ланцюга. Наприклад, C_1-C_6 -алкіл може стосуватися метилу, етилу, *n*-пропілу, ізо-пропілу, *n*-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, *n*-пентилу і *n*-гексилу. Алкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або декількох замісників. Конкретні замісники для кожної алкільної групи незалежно можуть являти собою фтор, OR^a або NHR^a .

Термін “алкілен” стосується лінійного насиченого двовалентного вуглеводневого ланцюга. Алкіленові групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або декількох замісників. Конкретні замісники для кожної алкіленової групи незалежно можуть являти собою C_1-C_4 -алкіл, фтор, OR^a або NHR^a .

15 Термін “галогеналкіл” стосується вуглеводневої групи, заміщеної щонайменше одним атомом галогену, незалежно вибраним у кожному випадку з: фтору, хлору, бромі і йоду. Атом галогену може знаходитися у будь-якому положенні на вуглеводневому ланцюзі. Наприклад, термін C_1-C_6 -галогеналкіл може стосуватися хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлоретилу, наприклад, 1-хлоретилу і 2-хлоретилу, трихлоретилу, наприклад, 1,2,2-трихлоретилу, 2,2,2-трихлоретилу, фторетилу, наприклад, 1-фторетилу і 2-фторетилу, трифторетилу, наприклад, 1,2,2-трифторетилу і 2,2,2-трифторетилу, хлорпропілу, трихлорпропілу, фторпропілу, трифторпропілу. Галогеналкільна група може являти собою фторалкільну групу, тобто вуглеводневий ланцюг, заміщений щонайменше одним атомом фтору. Отже, галоалкільна група може характеризуватися будь-якою кількістю замісників, що являють собою галогени. Група може містити одиночний замісник, що являє собою галоген, або вона може бути насичена замісниками, що являють собою галогени.

Термін “алкеніл” стосується розгалуженої або лінійної вуглеводневої групи, що містить щонайменше один подвійний зв'язок. Подвійний зв'язок (зв'язки) може бути присутнім у вигляді *E*- або *Z*-ізомеру. Подвійний зв'язок може розташовуватися у будь-якому можливому положенні у вуглеводневому ланцюзі; наприклад, “ C_2-C_6 -алкеніл” може стосуватися етенілу, пропенілу, бутенілу, бутадієнілу, пентенілу, пентадієнілу, гексенілу і гексадієнілу. Алкенільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або декількох замісників. Конкретними замісниками для будь-якого насиченого атома вуглецю у кожній алкенільній групі незалежно можуть бути фтор, OR^a або NHR^a .

Термін “алкініл” стосується розгалуженого або лінійного вуглеводневого ланцюга, що містить щонайменше один потрійний зв'язок. Потрійний зв'язок може знаходитися у будь-якому можливому положенні вуглеводневого ланцюга. Наприклад, “ C_2-C_6 -алкініл” може стосуватися етинілу, пропінілу, бутинілу, пентинілу і гексинілу. Алкінільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або декількох замісників. Конкретними замісниками для

будь-якого насиченого атома вуглецю у кожній алкіній групі незалежно можуть бути фтор, OR^a або NHR^a.

Термін "циклоалкіл" стосується насиченої вуглеводневої кільцевої системи, що містить, наприклад, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Наприклад, термін "C₃-C₆-циклоалкіл" може стосуватися циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу. Циклоалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або декількох замісників. Конкретні замісники для кожної циклоалкільної групи незалежно можуть являти собою фтор, OR^a або NHR^a.

Термін «гетероциклоалкіл» може стосуватися моноциклічної або біциклічної насиченої або частково насиченої групи, що характеризується указаним числом атомів у кільцевій системі і тієї, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S і N, у кільцевій системі (іншими словами, 1 або 2 атоми, що утворюють кільцеву систему, є вибраними з O, S і N). Під «частково насичений» розуміється те, що кільце може містити один або два подвійних зв'язки. Це стосується, зокрема, моноциклічних кілець з числом членів від 5 до 6. Подвійний зв'язок зазвичай буде розташовуватися між двома атомами вуглецю, але може знаходитися між атомом вуглецю й атомом азоту. Приклади гетероциклоалкільних груп включають: піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піролідин, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, дигідрофуран, тетрагідропіран, дигідропіран, діоксан, азепін. Гетероциклоалкільна група може бути незаміщеною або заміщеною за допомогою одного або декількох замісників. Конкретні замісники для будь-якого насиченого атома вуглецю в кожній гетероциклоалкілій групі можуть незалежно являти собою фтор, OR^a або NHR^a.

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

У будь-якому з вищезгаданих аспектів і варіантів здійснення гетероарильні групи можуть являти собою будь-яку ароматичну (тобто кільцеву систему, що містить 2(2n + 1)π електронів) 5-10-членну кільцеву систему, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з O, S і N (іншими словами, від 1 до 4 атомів, що утворюють кільцеву систему, вибрані з O, S і N). Отже, будь-які гетероарильні групи можуть бути незалежно вибраними з: 5-членних гетероарильних груп, в яких гетероароматичне кільце заміщене 1-4 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S і N; і 6-членних гетероарильних груп, в яких гетероароматичне кільце заміщене 1-3 (наприклад, 1-2) атомами азоту; 9-членних біциклічних гетероарильних груп, в яких гетероароматична система заміщена 1-4 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S і N; 10-членних біциклічних гетероарильних груп, в яких гетероароматична система заміщена 1-4 атомами азоту. Зокрема, гетероарильні групи можуть бути незалежно вибрані з: піролу, фурану, тіофену, піразолу, імідазолу, оксазолу, ізоксазолу, триазолу, оксадіазолу, тіадіазолу, тетразолу, піридину, піридазину, піримідину, піразину, триазину, індолу, ізоіндолу, бензофурану, ізобензофурану, бензотіофену, індазолу, бензімідазолу, бензоксазолу, бензотіазолу, бензизоксазолу, пурину, хіноліну, ізохіноліну, циноліну, хіназоліну, хіноксаліну, птеридину, фталазину, нафтиридину.

Можливо, що в будь-якій групі, яка є арильною або гетероарильною групою, така арильна або гетероарильна група є незаміщеною або є необов'язково заміщеною, де це можливо з хімічної точки зору, 1-5 замісниками, кожний з яких у кожному випадку незалежно вибраний з: галогену, нітро, ціано, NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aC(O)R^a, NR^aCONR^aR^a, NR^aCO₂R^a, OR^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)₂OR^a, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a C(O)R^a, CONR^aR^a, CR^bR^bNR^aR^a, CR^bR^bOR^a, C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкєнілу, C₂-C₄-алкінілу і C₁-C₄-галогеналкілу; де R^a і R^b являють собою такі, як описано вище для формули I.

Сполуки за даним винаходом, що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати у вигляді двох або більше стереоізомерів. Якщо сполука за даним винаходом містить подвійний зв'язок, такий як у групі C=C або C=N, є можливість існування геометричних цис/транс- (або інакше, Z/E-)ізомерів. Якщо структурні ізомери є такими, що взаємоперетворюються через низький енергетичний бар'єр, може виникати таутомерна ізомерія ('таутомерія'). Дане явище може приймати форму таутомерії внаслідок переміщення протона у сполук за даним винаходом, що містять, наприклад, іміно, кето або оксимну групу, або так званої валентної таутомерії у сполук, які містять ароматичний фрагмент. Звідси випливає, що одна сполука може демонструвати наявність більше ніж одного типу ізомерії.

В обсяг даного винаходу включають всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук за даним винаходом, включаючи сполуки, які демонструють наявність більше ніж одного типу ізомерії, і суміші однієї або декількох таких форм і ізомерів.

Сполуки за даним винаходом можна одержувати, зберігати і/або застосовувати у формі агрономічно прийнятної солі. Придатні солі включають без обмеження солі прийнятних неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, сірчана, фосфорна, азотна, вугільна, борна, аміноссульфонова і бромистоводнева кислоти, або солі агрономічно прийнятних органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, масляна, винна, малеїнова, гідроксималеїнова, фумарова, яблучна, лимонна, молочна, муцинова, глюконова, бензойна, бурштинова, щавлева, фенілоцтова, метансульфонова, толуолсульфонова, бензолсульфонова, саліцилова, сульфанілова, аспарагінова, глутамінова, етилендіамінтетраоцтова, стеаринова, пальмітинова, олеїнова, лауринова, пантотенова, дубильна, аскорбінова і валеріанова кислоти. Придатні солі також включають солі неорганічних і органічних основ, наприклад, з такими протиіонами, як Na, Ca, K, Li, Mg, амоній, триметилсульфоній. Сполуки також можна одержувати, зберігати і/або застосовувати у формі N-оксиду. Солі приєднання кислоти або основні солі, де протиіон є оптично активним, наприклад, d-лактатом або l-лізином, або рацемічною сумішшю, наприклад, dl-тарtratом або dl-аргініном, також включені.

Цис/трас-ізомери можна розділяти за допомогою традиційних методик, широко відомих спеціалістам у даній галузі техніки, наприклад, хроматографією і фракційною кристалізацією.

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

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

Якщо який-небудь рацемат кристалізується, можлива поява кристалів двох різних типів. Перший тип являє собою рацемічну сполуку (справжній рацемат), який згадують вище, за якого утворюється одна гомогенна форма кристалів, що містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип являє собою рацемічну суміш або конгломерат, в яких дві форми кристала утворюються в еквімолярних кількостях, при цьому кожна складається з єдиного енантіомеру.

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

Активність сполук за даним винаходом можна оцінити за допомогою цілого ряду *in silico*, *in vitro* і *in vivo* методик аналізу. Було продемонстровано, що аналіз різних сполук *in silico* має прогностичну силу щодо кінцевого результату *in vitro* і навіть активності *in vivo*.

Даний винахід також включає всі прийнятні з екологічної точки зору ізотопно-мічені сполуки формул I-X та їхні шляхи синтезу, де один або декілька атомів замінені на атоми, що мають те саме атомне число, але атомна вага або масове число, відмінне від атомної ваги або масового числа, що зазвичай зустрічається у природі.

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

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

У всьому тексті даного опису і формулі винаходу у даному описі винаходу слова "містять" і "включають" і варіації цих слів, наприклад "що містить" і "містить", означають "що включає без

обмеження”, і не мають на своїй меті виключати (і не виключають) інші фрагменти, добавки, компоненти, цілі числа або стадії.

У всьому тексті даного опису і формулі винаходу у даному описі винаходу, форма однини охоплює форму множини, крім випадків, коли контекст вимагає протилежного. Зокрема, у випадках, коли застосовують однину, опис винаходу слід розглядати як такий, що передбачає множини тією мірою, що й однину, крім випадків, коли контекст потребує протилежного.

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

У відповідних випадках сполуки за даним винаходом можуть використовуватися як фунгіциди за визначених концентрацій або дозувань під час застосування.

Відповідно до інших аспектів даного винаходу передбачений спосіб контролю грибкових захворювань, при цьому спосіб включає застосування агрономічно ефективної і по суті нефітотоксичної (для рослини, що вирощується) кількості сполуки за даним винаходом щодо насіння рослин, самих по собі рослин або щодо ділянки, на якій, як передбачається, ці рослини будуть рости.

Пестицид можна застосовувати у вигляді протруювання насіння, позакореневого внесення, застосування щодо стебел, застосування шляхом просочування або краплинного зрошення (внесення добрив з поливною водою) щодо насіння, рослини або плодів рослини, або щодо ґрунту або інертного субстрату (наприклад, неорганічних субстратів, таких як пісок, мінеральна вата, скловата; вспучених мінералів, таких як перліт, вермікуліт, цеоліт або керамзит), пемзи, пірокластичних гірських порід або матеріалів, синтетичних органічних субстратів (наприклад, поліуретан), органічних субстратів (наприклад, торф, компости, продукти з відходів деревного походження, такі як кокосове волокно, деревне волокно або тріска, деревна кора) або рідкого субстрату (наприклад, гідропонні системи з плавною платформою, техніка живильного шару, аеропоніка).

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

Термін "ефективна і нефітотоксична кількість" означає кількість пестициду відповідно до даного винаходу, яка є достатньою для контролю або знищення будь-якого з цільових шкідників, які є присутніми або можуть з'явитися на сільськогосподарських культурах, і яка не має будь-яких значимих негативних впливів на сільськогосподарські культури або навіть характеризується сприятливим впливом на життєздатність і урожайність рослини за відсутності цільового організму. При цьому кількість буде варіювати у залежності від шкідника, що підлягає контролю, типу сільськогосподарської культури, кліматичних умов і сполук, включених у склад пестицидної композиції. Дана кількість може бути визначена в результаті систематичних польових випробувань, що не виходить за межі можливостей фахівця в даній галузі техніки.

В залежності від їхніх конкретних фізичних і/або хімічних властивостей, активні сполуки за даним винаходом можуть бути складені у вигляді розчинів, емульсій, суспензій, порошків, пінистих матеріалів, пастоподібних матеріалів, гранул, аерозолей, мікроінкапсуляцій в полімерних речовинах і в матеріалах для нанесення покриттів на насіння, а також у вигляді складів для холодного і теплого одержання дрібнодисперсного аерозолу для ULV.

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

Склади, що містять сполуки за даним винаходом, одержують відомим способом, наприклад, шляхом змішування сполук з розріджувачами (наприклад, рідкими розріджувачами і/або твердофазними носіями), необов'язково із застосуванням поверхнево-активних речовин (наприклад, емульгаторів і/або диспергуючих засобів, і/або піноутворювачів). Склади одержують

або на фабриках/промислових підприємствах або, як альтернатива, перед застосуванням або під час нього.

5 Допоміжні засоби являють собою речовини, які придатні для того, щоб надавати композиції як такій і/або одержуваним з неї препаратам (наприклад, рідинам для обприскування, протруювання насіння) специфічні властивості, такі як деякі технічні властивості і/або також особливі біологічні властивості. Звичайні придатні допоміжні засоби являють собою: розріджувачі, розчинники і носії.

10 Придатні розріджувачі являють собою, наприклад, воду, полярні і неполярні органічні хімічні рідини, наприклад, ті, що належать до класів ароматичних і неароматичних вуглеводнів (такі як парафіни, алкілбензоли, алкілнафталіни, хлорбензоли), спирти і поліоли (які, за необхідності, також можуть бути заміщеними, етерифікованими і/або естерифікованими), кетони (такі як ацетон, циклогексанон), естери (включаючи жири і масла) і (полі)ефіри, незаміщені і заміщені аміни, аміді, лактами (такі як N-алкілпіролідони) і лактони, сульфони і сульфоксиди (такі як диметилсульфоксид).

15 У випадку, якщо застосовний розріджувач являє собою воду, то також можливе застосування, наприклад, органічних розчинників як допоміжних розчинників. Фактично придатні рідкі розчинники являють собою: ароматичні сполуки, такі як ксилол, толуол або алкілнафталіни; хлоровані ароматичні сполуки і хлоровані аліфатичні вуглеводні, такі як хлорбензоли, хлоретилени або метилхлорид; аліфатичні вуглеводні, такі як циклогексан або парафіни, наприклад, нафтові дистилати; спирти, такі як бутанол або гліколь, а також їхні етери або естери; кетони, такі як ацетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон або циклогексанон; високополярні розчинники, такі як диметилформамід і диметилсульфоксид.

20 Придатні твердофазні носії являють собою: наприклад, солі амонію і подрібнені природні мінерали, такі як каоліни, глини, тальк, крейда, кварц, атапульгіт, монтморилоніт або діатомова земля, і подрібнені синтетичні мінерали, такі як тонкоподрібнений оксид кремнію, окис алюмінію і силікати; придатні твердофазні носії для гранул являють собою: наприклад, розмолоті і розділені на фракції природні гірські породи, такі як кальцит, мармур, пемза, сепіоліт і доломіт, а також синтетичні гранули з неорганічних і органічних тонкоподрібнених матеріалів, і гранули з органічних матеріалів, таких як папір, тирса, шкаралупа кокосового горіха, качани кукурудзяних початків і стебла тютюну; придатні емульгатори і/або піноутворювачі являють собою: наприклад, неіоногенні і аніонні емульгатори, такі як естери поліоксietenу і жирних кислот, ефіри поліоксietenу і жирних спиртів, наприклад, ефіри алкіларилполігліколей, алкілсульфонатів, алкілсульфатів, арилсульфонатів, а також гідролізати білків; придатні диспергуючі засоби являють собою неіоногенні і/або іоногенні речовини, наприклад, ті, що належать до класів етерів спирт-РОЕ і/або -РОР, естерів кислоти і/або РОР-РОЕ , етерів алкіларилу і/або РОР-РОЕ, адуктів жир- і/або РОР-РОЕ , похідних РОЕ- і/або РОР-поліол, адуктів РОЕ- і/або РОР-сорбітан- або -цукор , алкіл- або арилсульфатів, алкіл- або арилсульфонатів і алкіл- або арилфосфатів, або відповідних адуктів РО-етер. Далі, придатні оліго- або полімери, наприклад ті, які одержують з вінілових мономерів, з акрилової кислоти, з ЕО і/або РО, узятих окремо, або, наприклад, у комбінації зі спиртами (багатоатомними спиртами) або амінами (поліамінами). Також є можливість застосовувати лігнін і застосовувати похідні сульфонової кислоти, немодифіковані та модифіковані целюлози, ароматичні і/або аліфатичні сульфонової кислоти й їх адукти з формальдегідом.

45 Речовини, що надають клейкість, такі як карбоксиметилцелюлоза і природні і синтетичні полімери у вигляді порошків, гранул або решіток, такі як гуміарабік, полівініловий спирт і полівінілацетат, а також природні фосфоліпіди, такі як кефаліни і лецитини, і синтетичні фосфоліпіди, можуть бути використані у складах.

50 Додаткові добавки можуть являти собою мінеральні і рослинні олії. Також є можливість додавати барвники, такі як неорганічні пігменти, наприклад, оксид заліза, оксид титану і берлінська лазур, і органічні барвні речовини, такі як алізаринові барвні речовини, барвні речовини на основі азосполук і барвні речовини на основі металофталоціанінів, і мікроелементи, такі як солі заліза, марганцю, бору, міді, кобальту, молібдену і цинку. Інші можливі добавки являють собою ароматизуючі речовини, мінеральні або рослинні, необов'язково модифіковані олії і воски.

55 Склади можуть також містити стабілізатори, наприклад, низькотемпературні стабілізатори, консерванти, антиоксиданти, світлостабілізатори або інші засоби, які покращують хімічну і/або фізичну стабільність.

Склади загалом містять від 0,01 до 98% за вагою активної сполуки, переважно від 0,1 до 95% і, зокрема, переважно від 0,5 до 90%.

Активні сполуки за даним винаходом можуть також бути застосовними у вигляді суміші з іншими відомими фунгіцидами, наприклад, для поліпшення спектра активності або для зниження або уповільнення розвитку стійкості. Також можлива суміш з іншими відомими активними сполуками, такими як нематициди, гербіциди, інсектициди, акарициди або бактерициди, або з добривами і регуляторами росту, антидотами або сигнальними хімічними речовинами.

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

Композиції згідно з даним винаходом придатні для захисту будь-якого сорту рослин, яке використовується у землеробстві, у теплицях, у лісах або у садівництві і, зокрема, зернові злаки (наприклад, пшениця, ячмінь, жито, просо і овес), маїс, бавовник, соя, рис, картопля, соняшник, боби, кава, буряк (наприклад, буряк цукровий і буряк кормовий), арахіс, овочі (наприклад, томати, огірки, цибуля і латук посівний), газони, фруктові і горіхові дерева (наприклад, яблуні, груші, персики, нектарини, абрикоси, ліщина, пікорі-пекан, макадамія, фісташкове дерево), ягідна культура (наприклад, полуниця, ожина, чорна смородина, червона смородина), виноградна лоза, банани, дерево какао і декоративні рослини.

Активні сполуки за даним винаходом у комбінації з добрим перенесенням рослинами і прийнятною токсичністю щодо теплокровних тварин, і будучи такими, що добре переносяться навколишнім середовищем, придатні для захисту рослин і органів рослин, для підвищення урожайності, для поліпшення якості зібраного матеріалу і для контролю шкідників, зокрема, грибкових захворювань, які зустрічаються у землеробстві, у садівництві, у тваринництві, у лісах, у садах і на об'єктах для проведення дозвілля, у захисті продуктів і матеріалів, що знаходяться на зберіганні, і у секторі пієні. Вони можуть переважно використовуватися як засіб захисту рослин.

Застосування як фунгіциди

Сполуки за даним винаходом характеризуються активністю як фунгіциди.

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

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

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

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

захворювання, спричинені збудниками з роду *Pseudoperonospora*, наприклад, *Pseudoperonospora humuli* або

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

Захворювання плямистості листів, облямованої плямистості листів і «опіку» листів, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Alternaria*, наприклад, *Alternaria solani*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cercospora*, наприклад, *Cercospora beticola*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cladosporium*, наприклад, *Cladosporium cucumerinum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cochliobolus*, наприклад,

- Cochliobolus sativus*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Colletotrichum*, наприклад, *Colletotrichum lindemuthanium*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cyloconium*, наприклад, *Cyloconium oleaginum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Diaporthe*, наприклад, *Diaporthe citri*; *Drechslera*, син.: *Helminthosporium*) або *Cochliobolus miyabeanus*;
- 5 захворювання, спричинені збудниками з роду *Elsinoe*, наприклад, *Elsinoe fawcettii*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Gloeosporium*, наприклад, *Gloeosporium laeticolor*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Glomerella*, наприклад, *Glomerella cingulata*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Guignardia*, наприклад, *Guignardia bidwelli*;
- 10 захворювання, спричинені збудниками з роду *Leptosphaeria*, наприклад, *Leptosphaeria maculans*;
- Leptosphaeria podagrum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Magnaporthe*, наприклад, *Magnaporthe grisea*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Mycosphaerella*, наприклад, *Mycosphaerella graminicola*; *Mycosphaerella arachidicola*; *Mycosphaerella fibensis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Phaeosphaeria*, наприклад, *Phaeosphaera podagrum*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Pyrenophora*, наприклад, *Pyrenophora teres*;
- 15 захворювання, спричинені збудниками з роду *Ramularia*, наприклад, *Ramularia collo-cygni*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhynchosporium*, наприклад, *Rhynchosporium secalis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Septoria*, наприклад, *Septoria apii* або *Septoria lycopersici*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Typhula*, наприклад, *Typhula incarnata*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Venturia*, наприклад, *Venturia inaequalis*;
- 20 захворювання коренів і пагонів, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Corticium*, наприклад, *Corticium graminearum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Fusarium*, наприклад, *Fusarium oxysporum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Gaeumannomyces*, наприклад, *Gaeumannomyces graminis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizoctonia*, наприклад, *Rhizoctonia solani*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Sarocladium*, наприклад, *Sarocladium oryzae*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Sclerotium*, наприклад, *Sclerotium oryzae*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Tapesia*, наприклад, *Tapesia acuformis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Thielaviopsis*, наприклад, *Thielaviopsis basicola*;
- за захворювання, що уражають колос і волоть, включаючи початок кукурудзи, такі як:
- 30 захворювання, спричинені збудниками з роду *Alternaria*, наприклад, *Alternaria* spp.;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Aspergillus*, наприклад, *Aspergillus flavus*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Cladosporium*, наприклад, *Cladosporium* spp.;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Claviceps*, наприклад, *Claviceps purpurea*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Fusarium*, наприклад, *Fusarium culmorum*;
- 35 захворювання, спричинені збудниками з роду *Gibberella*, наприклад, *Gibberella zeae*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Monographella*, наприклад, *Monographella nivalis*;
- сажкові захворювання, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Sphacelotheca*, наприклад, *Sphacelotheca reiliana*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Tilletia*, наприклад, *Tilletia caries*;
- 40 захворювання, спричинені збудниками з роду *Urocystis*, наприклад, *Urocystis occulta*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Ustilago*, наприклад, *Ustilago nuda*;
- за захворювання, що спричиняють плодову гниль, і плісняві захворювання, такі як:
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Aspergillus*, наприклад, *Aspergillus flavus*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Botrytis*, наприклад, *Botrytis cinerea*;
- 45 захворювання, спричинені збудниками з роду *Penicillium*, наприклад, *Penicillium expansum*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizopus*, наприклад, *Rhizopus stolonifer*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Sclerotinia*, наприклад, *Sclerotinia sclerotiorum*;
- за захворювання, спричинені збудниками з роду *Verticillium*, наприклад, *Verticillium albo-atrum*;
- Гниль, що передається насінням, гниль, що передається через ґрунт, плісняві
- 50 захворювання, в'янення, гниль і захворювання «чорна ніжка», такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Alternaria*, наприклад, *Alternaria brassicicola*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Aphanomyces*, наприклад, *Aphanomyces euteiches*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Ascochyta*, наприклад, *Ascochyta lentis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Aspergillus*, наприклад, *Aspergillus flavus*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cladosporium*, наприклад, *Cladosporium herbarum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cochliobolus*, наприклад, *Cochliobolus sativus* (конідиальна стадія: *Drechslera*, *Bipolaris* синонім: *Helminthosporium*); захворювання, спричинені збудниками з роду *Colletotrichum*, наприклад, *Colletotrichum soccodes*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Fusarium*, наприклад, *Fusarium culmorum*; захворювання, спричинені збудниками з роду

Gibberella, наприклад, *Gibberella zeae*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Macrospora*, наприклад, *Macrospora phaseolina*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Monographella*, наприклад, *Monographella*

nivalis; захворювання, спричинені збудниками з роду *Penicillium*, наприклад, *Penicillium*

5 *expansum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Phoma*, наприклад, *Phoma lingam*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Phomopsis*, наприклад, *Phomopsis sojae*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Phytophthora*, наприклад, *Phytophthora cactorum*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Pyrenophora*, наприклад, *Pyrenophora graminea*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Pyricularia*, наприклад, *Pyricularia oryzae*;

10 захворювання, спричинені збудниками з роду *Pythium*, наприклад, *Pythium ultimum*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizoctonia*, наприклад, *Rhizoctonia solani*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizopus*, наприклад, *Rhizopus oryzae*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Sclerotium*, наприклад, *Sclerotium rolfsii*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Septoria*, наприклад, *Septoria nodorum*;

15 захворювання, спричинені збудниками з роду *Typhula*, наприклад, *Typhula incarnata*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Verticillium*, наприклад, *Verticillium dahliae*;

захворювання з утворенням ракових наростів, наростів типу відьминих мітел і відмирання верхівок, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Nectria*, наприклад, *Nectria galligena*;

20 захворювання, що характеризуються зав'яданням, гниттям або припиненням росту, такі як:

захворювання, спричинені збудниками з роду *Monilinia*, наприклад, *Monilinia laxa*;

захворювання, що спричиняють пухлякості листя або кучерявість листя, такі як:

захворювання, спричинені збудниками з роду *Exobasidium*, наприклад, *Exobasidium vexans*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Taphrina*, наприклад, *Taphrina deformans*;

25 некротичні захворювання здеревілих рослин, такі як:

еска винограду, яку спричиняє, наприклад, *Phaemoniella clamydospora*, *Phaemoniella clamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* і *Fomitiporia mediterranea*;

еутипоз, який спричиняє, наприклад, *Eutypa lata*; голландська хвороба в'язів, яку спричиняє,

наприклад, *Ceratocystis ulmi*; захворювання, спричинені грибами-трутовиками з роду

30 *Ganoderma*, наприклад, *Ganoderma boninense*;

захворювання, що уражають квіти і насіння, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Botrytis*, наприклад, *Botrytis cinerea*;

захворювання, що уражають бульби, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду

Rhizoctonia, наприклад, *Rhizoctonia solani*, захворювання, спричинені збудниками з роду

35 *Helminthosporium*, наприклад, *Helminthosporium solani*.

Захворювання, що уражають бульби, такі як:

захворювання, що спричинені збудниками з роду *Rhizoctonia*, наприклад, *Rhizoctonia solani*;

захворювання, що спричинені збудниками з роду *Helminthosporium*, наприклад, *Helminthosporium solani*;

40 захворювання, що являють собою килу, наприклад, захворювання, що спричинені збудниками з роду *Plasmodiophora*, наприклад, *Plasmodiophora brassicae*.

Сполуки за даним винаходом можуть бути активними щодо широкого кола грибкових захворювань рослин. Як альтернатива вони можуть бути специфічно активними щодо деяких конкретних грибкових захворювань.

45 Конкретні грибкові захворювання, щодо яких сполуки за даним винаходом можуть бути застосовними, включають: септориозну плямистість листів пшениці (*Septoria tritici*), буру іржу пшениці (*Puccinia triticina*), жовту іржу пшениці (*Puccinia striiformis*), паршу яблук (*Venturia inaequalis*), борошністу росу винограду (*Uncinula necator*), ринхоспориозну плямистість листів

ячменю (*Rhynchosporium secalis*), ураження рису пірикуляріозним грибом з роду *Magnaporthe*

50 (*Magnaporthe grisea*), іржу сої (*Phakopsora pachyrhizi*), септориоз колоскової луски пшениці (*Leptosphaeria nodorum*), борошністу росу пшениці (*Blumeria graminis* f. sp. *tritici*), борошністу

росу ячменю (*Blumeria graminis* f. sp. *hordei*), борошністу росу гарбузових (*Erysiphe dehor*

asearum), антракноз гарбузових (*Glomerella lagenarium*), церкоспориозну плямистість листів

буряка (*Cercospora beticola*), буру плямистість пасльонових у томата (*Alternaria solani*) і темно-

55 буру плямистість у ячменю (*Cochliobolus sativus*).

На додаток до їхньої фунгіцидної активності сполуки за даним винаходом також можуть мати активність відносно інших мікроорганізмів, наприклад, бактерій.

Фунгіцидні сполуки за даним винаходом також можуть застосовуватися у лікуванні грибкових захворювань людей і тварин (наприклад, свавців). У подібний спосіб, бактерицидні сполуки за

60 даним винаходом можуть застосовуватися у лікуванні бактеріальних захворювань людей і

тварин. Отже, даний винахід включає спосіб лікування грибкового або бактеріального захворювання, при цьому спосіб включає введення терапевтичної кількості фунгіцидного засобу за даним винаходом суб'єкту, який потребує цього (наприклад, суб'єкту, який являю собою людину). Сполука може бути складена для місцевого застосування на зараженій ділянці тіла або вона може бути складена для перорального або парентерального введення.

Синтез

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

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

Фахівцю у даній галузі техніки знайомі різні стратегії для синтезування органічних і, зокрема, гетероциклічних молекул, і ці стратегії являють собою загальнодоступні відомості у відомому рівні техніки, викладені в таких посібниках, як [Warren "Organic Synthesis: The Disconnection Approach"; Mackie and Smith "Guidebook to Organic Chemistry"; and Clayden, Greeves, Warren and Wothers "Organic Chemistry"].

Фахівець у даній галузі техніки виявить йогої розсудливість і навички відносно визначення найбільш ефективної послідовності реакцій для синтезу даної цільової сполуки і за необхідності буде звертатися до використання захисних груп. Це буде залежати, серед іншого, від таких факторів, як природа інших функціональних груп, що присутні в конкретному субстраті. Ясно, що тип хімічної структури, що розглядається, буде впливати на вибір реагентів, які застосовують в указаних стадіях синтезу, наявність потреби і тип захисних груп, які будуть використовувати, і послідовність дій для завершення стадій введення/видалення захисних груп. Ці й інші параметри реакції фахівцю у даній галузі техніки стануть очевидні за посиланням на стандартні посібники і наведені у даному документі приклади.

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

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

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

40

РуВОР – бензотриазол-1-іл-окситрипіролідинофосфонію гексафторфосфат	
HATU – (1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиній-3-оксиду гексафторфосфат	
DIPEA – N, N-діізопропілетиламін	DMSO - диметилсульфоксид
водн. – водний	конц. – концентрований
DCM – дихлорметан	DMF – N, N-диметилформамід
год. – година	хв. – хвилина
LCMS – рідинна хроматографія з мас-спектрометрією к. т.	кімнатна температура
PE – петролейний етер	THF – тетрагідрофуран
XRNos - 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл	

45

Певні сполуки за даним винаходом можна одержати відповідно до викладених нижче загальних схем синтезу або у аналогічний спосіб. Деякі сполуки за даним винаходом можна одержати з використанням синтетичних проміжних сполук, описаних у прикладах 1-46, наведених нижче.

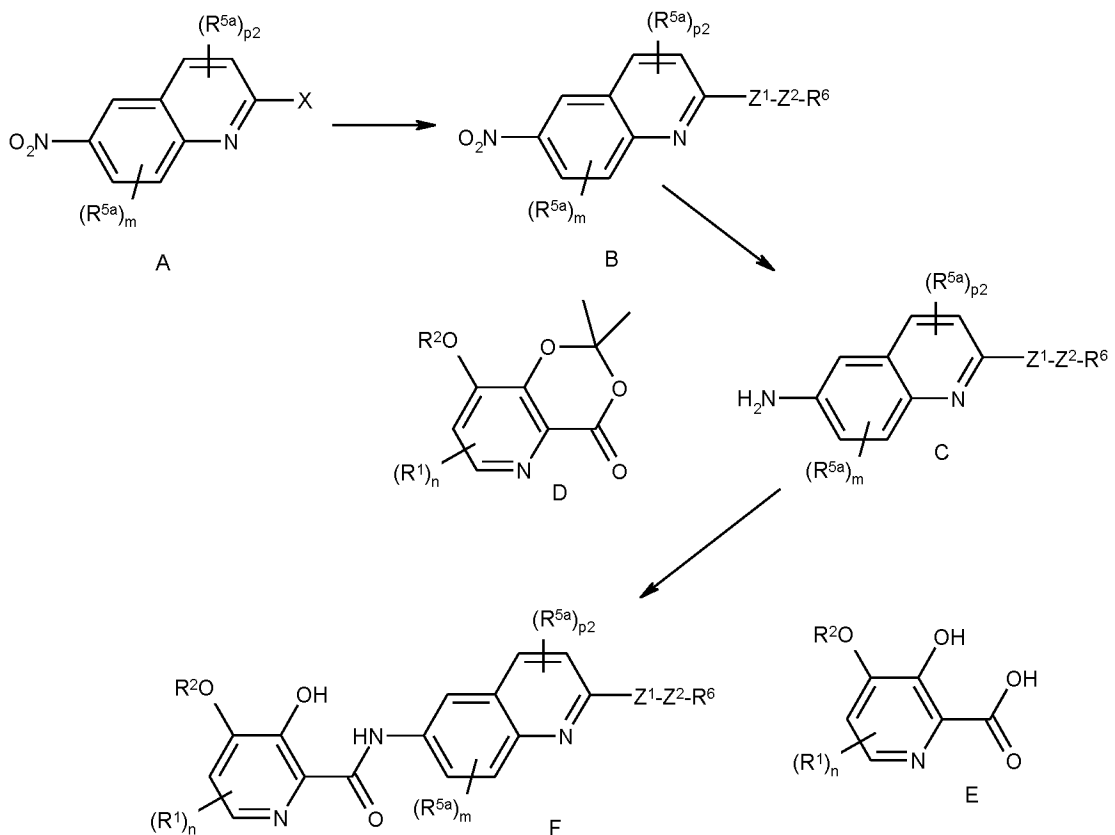
Загальні схеми синтезу

Сполуки формули I можуть бути одержані відповідно до схем А–D.

Сполуки хіноліну формули А є комерційно доступні. Активуюча група Х на хіноліні А може використовуватися як допоміжний засіб для здійснення маніпуляцій, для введення групи Z¹-Z²-

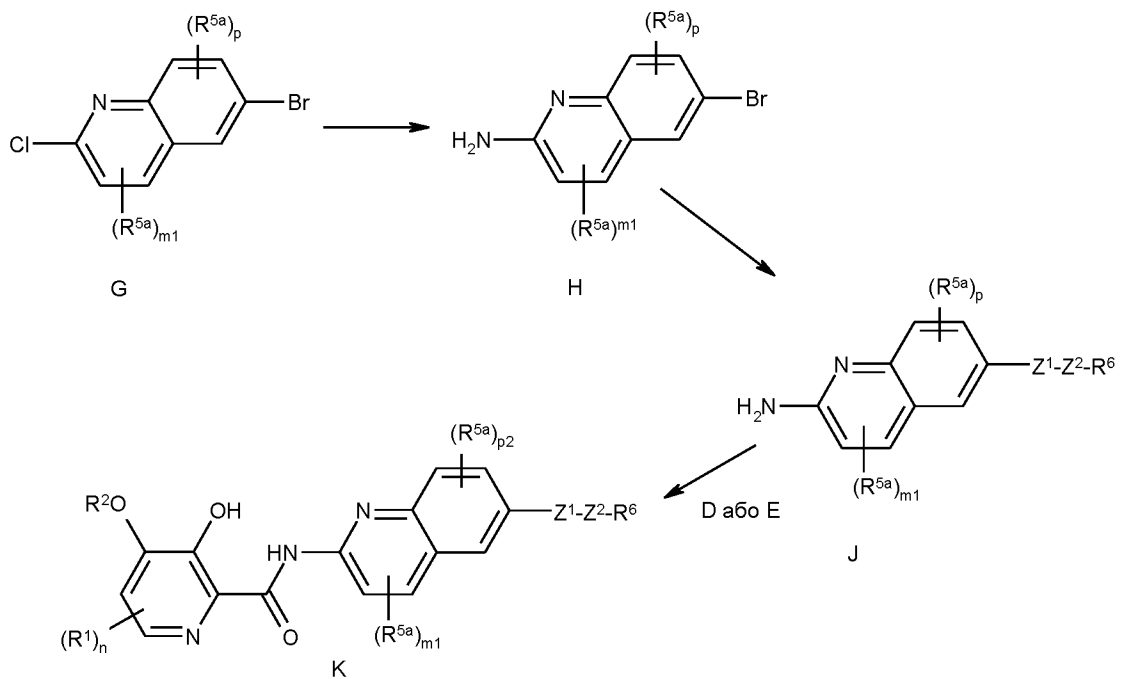
R^6 і забезпечення одержання хіноліну В. $Z^1-Z^2-R^6$ можна вводити з одержанням реакцій сполучення (наприклад, за Бухвальдом-Гартвігом, за Судзукі), за наявності придатного партнера щодо реакції сполучення (наприклад, естеру боронової кислоти), при цьому X може являти собою галоген, наприклад, бромід, або естер боронової кислоти. Як альтернатива, $Z^1-Z^2-R^6$ можна вводити із застосуванням реакції приєднання-елімінування, при цьому X може являти собою відхідну групу, таку як галоген, наприклад, хлор, або сульфонат, наприклад, метилсульфонат. Реакції приєднання/елімінування особливо доречні у випадках, коли $Z^1-Z^2-R^6$ являє собою Z^2R^6 і Z^2 являє собою O, S або NR^7 . У таких реакціях хінолін А, як правило, обробляють за допомогою R^6-Z^2-H у присутності основи (наприклад, $NaNH$ або Na_2CO_3). Відновлення нітрогрупи, наприклад, під час використання Fe і NH_4Cl , із застосуванням Pd/C і H_2 , забезпечує далі одержання аміну С. У тих випадках, коли R^4 не являє собою H, R^4 можна вводити на даному етапі, наприклад, із використанням алкілгалогеніду. Утворення аміду на основі похідного піколінової кислоти D (наприклад, із застосуванням $LiHMDS$) або E (наприклад, із застосуванням $HATU$) приводить до утворення сполук формули F, підгрупи сполук за даним винаходом.

Схема А



Як альтернатива, сполуки за даним винаходом можна одержати з використанням хіноліну G. Утворення аміну, наприклад, шляхом нагрівання з ацетамідом і K_2CO_3 при $200^\circ C$, може забезпечити одержання аміну H. Каталізована паладієм реакція сполучення (наприклад, Судзукі) з придатним галогенідом або естером боронової кислоти може забезпечити одержання сполуки формули J. У тих випадках, коли R^4 не являє собою H, R^4 можна вводити на даному етапі, наприклад, із використанням алкілгалогеніду. Утворення аміду на основі похідного піколінової кислоти D (наприклад, із застосуванням $LiHMDS$) або E (наприклад, із застосуванням $HATU$) приводить до утворення сполук формули K, підгрупи сполук за даним винаходом.

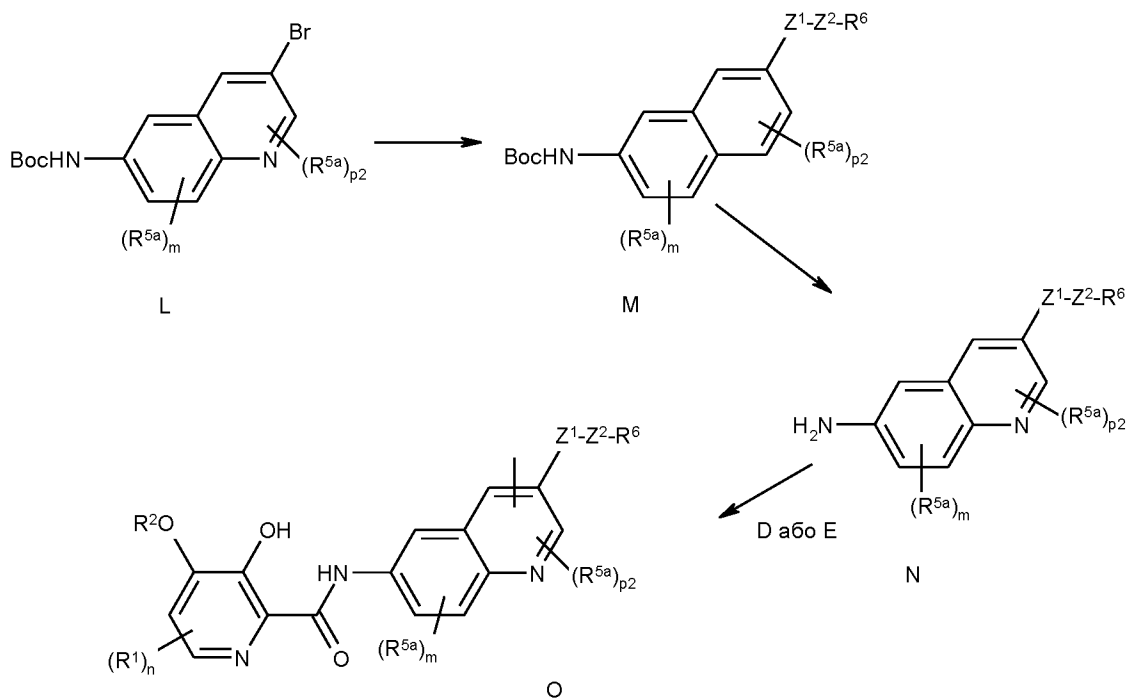
Схема В



- 5 У ще одному додатковому альтернативному рішенні сполуки за даним винаходом можна одержати з використанням хіноліну L. Каталізована паладієм реакція сполучення (наприклад, Судзукі) з придатним галогенідом або естером боронової кислоти може забезпечити одержання сполуки формули M, підгрупу сполук за даним винаходом. Видалення захисної групи Boc забезпечує одержання відповідного аміну N. У тих випадках, коли R^4 не являє собою H, R^4
- 10 можна вводити на даному етапі, наприклад, із використанням алкілгалогеніду. Утворення амідів на основі похідного піколінової кислоти D (наприклад, із застосуванням LiHMDS) або E (наприклад, із застосуванням HATU) приводить до утворення сполук формули O, підгрупи сполук за даним винаходом.

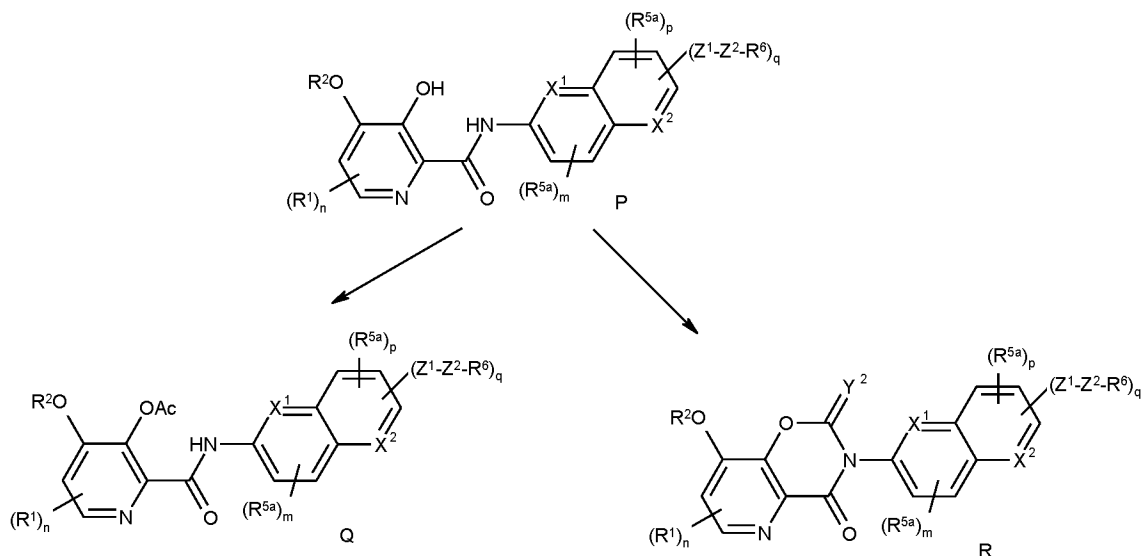
Схема С

15



Сполуки формул F, K і O (узагальнені нижче як формула P) можуть бути перетворені на сполуки формули Q (наприклад, із застосуванням Ac_2O) або R (наприклад, із застосуванням або тіофосгену, де Y^2 являє собою S, або трифосгену, де Y^2 являє собою O), дві додаткові підгрупи сполук за даним винаходом.

5 Схема D



ПРИКЛАДИ

10 Загальні способи

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

Усі ¹H ЯМР-спектри одержували на Bruker AVIII 400 з квадратурним ядерним датчиком 5 мм або Bruker AVI 500 з квадратурним ядерним датчиком 5 мм. Хімічні зсуви виражені у частинах на мільйон (δ) і стосуються розчинника. Константи зв'язку J виражені в герцах (Гц).

20 LCMS проводили на мас-спектрометрі Waters Alliance ZQ з використанням колонки для LC YMC-Triart C18, 50x2 мм, 5 мікрон (розчинник: 5-90% градієнта ацетонітрилу у воді (з 1% за об'ємом 28% (за вагою) водного розчину аміаку)) за допомогою способу А, або (розчинник: 5-90% градієнта ацетонітрилу у воді (з 1% мурашиною кислотою)) за допомогою способу В. Швидкість потоку: 0,8 мл/хв. Довжини хвиль складали 254 і 210 нм.

25 Спосіб А (5 хвилин, основний рН)

Колонка: YMC-Triart C18, 50x2 мм, 5 мкм. Швидкість потоку: 0,8 мл/хв. Об'єм введення: 5 мкл.

Рухома фаза А Н₂О

В СН₃CN

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

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

Спосіб В (5 хвилин, кислотний рН)

Колонка: YMC-Triart C18, 50x2 мм, 5 мкм. Швидкість потоку: 0,8 мл/хв. Об'єм введення: 5

35 мкл.

Рухома фаза А Н₂О

В СН₃CN

C 50% H₂O / 50% CH₃CN+1,0% мурашиної кислоти

Час (хв.)	A (%)	B (%)	C (%)
0	95	0	5
4,0	0	95	5
4,4	0	95	5
4,5	95	5	0
4,5	STOP		

5 Як альтернатива MS проводили на системі UPLC-QDA UV-MS Waters Acquity із застосуванням способу C (високий pH) або способу D (низький pH).

Спосіб C (3,5 хвилини, основний pH)

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

Час	%A	%B	Швидкість потоку (мл/хв.)
Вихідне значення	98	2	1,0
0,2	98	2	1,0
2,5	2	98	1,0
3,0	2	98	1,0
3,1	98	2	1,0
3,5	98	2	1,0

10 Колонка: VEN C18, 2,1x50 мм, 1,7 мкм при 50°C

Спосіб D (3,5 хвилини, кислотний pH)

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

Час	%A	%B	Швидкість потоку (мл/хв.)
Вихідне значення	98	2	1,0
0,2	98	2	1,0
2,5	2	98	1,0
3,0	2	98	1,0
3,1	98	2	1,0
3,5	98	2	1,0

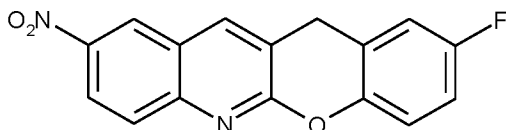
15 Колонка: CSH C18, 2,1x50 мм, 1,7 мкм при 50°C

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

Усі сполуки названі з використанням ChemBioDraw Ultra 14.0.

Проміжна сполука A: 2-(4-фторфенокси)-6-нітрохінолін

20



25 Суспензію гідриду натрію (60% у мінеральному маслі) (67,1 мг, 1,68 ммоль) в безводному DMF (2 мл) обробляли розчином 4-фторфенолу (134 мг, 1,20 ммоль) в DMF (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 15 хв. і потім частинами додавали 2-хлор-6-нітрохінолін (250 мг, 1,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год. за к. т. і потім гасили за допомогою виливання у воду (20 мл). Утворювався осад, й одержану суміш перемішували протягом 30 хв. і потім фільтрували. Тверду речовину промивали водою (3x50 мл) і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (260 мг, 76%).

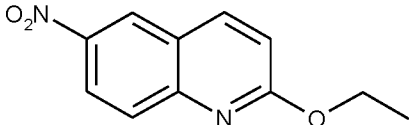
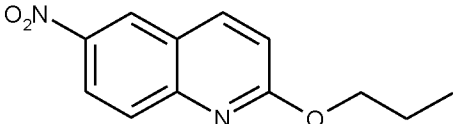
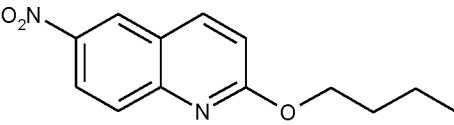
30

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,04 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,73 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,47 – 7,15 (m, 4H).

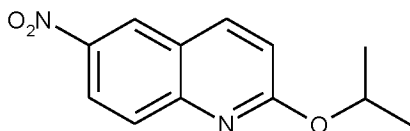
Проміжні сполуки B - D

35

Наступні проміжні сполуки одержували з використанням загального способу, описаного для проміжної сполуки A, з комерційно доступних вихідних матеріалів.

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
B	2-етокси-6-нітрохінолін 	LCMS (спосіб B): 3,15 хв. (219,1, МН ⁺).
C	6-нітро-2-пропоксихінолін 	LCMS (спосіб B): 3,64 хв. (233,3, МН ⁺).
D	2-бутокси-6-нітрохінолін 	LCMS (спосіб B): 3,89 хв. (247,1, МН ⁺).

Проміжна сполука E: 2-ізопропокси-6-нітрохінолін



5

Суспензію трет-бутоксиду калію (32 мг, 0,29 ммоль) в DMF (0,5 мл) обробляли 2-пропанолом (20 мкл, 0,26 ммоль) і суміш перемішували за к. т. протягом 30 хв. 2-Хлор-6-нітрохінолін (50 мг, 0,24 ммоль) потім додавали однією порцією і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 4 год. Реакційну суміш гасили водою (3 мл) і утворювався осад. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв. і потім додавали EtOAc (3 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x3 мл) і об'єднані органічні речовини сушили (MgSO₄) і випарювали in vacuo з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (44 мг, 79%).

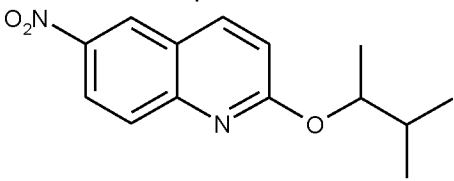
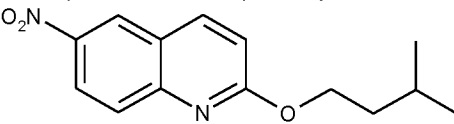
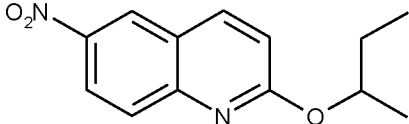
10

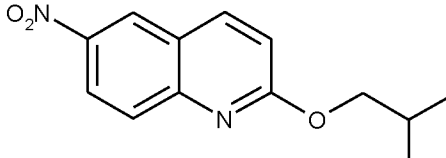
LCMS (спосіб B): 3,64 хв. (333,0, МН⁺).

Проміжні сполуки F - I

15

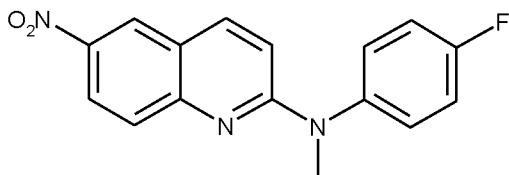
Наступні проміжні сполуки одержували з використанням загального способу, описаного для проміжної сполуки E, з комерційно доступних вихідних матеріалів.

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
F	2-((3-метилбутан-2-іл)окси)-6-нітрохінолін 	LCMS (спосіб B): 4,09 хв. (261,1, МН ⁺).
G ^a	2-(ізопентилокси)-6-нітрохінолін 	LCMS (спосіб B): 4,09 хв. (261,1, МН ⁺).
H	2-(втор-бутокси)-6-нітрохінолін 	LCMS (спосіб B): 3,91 хв. (247,0, МН ⁺).

I	2-ізобутокси-6-нітрохінолін 	^1H ЯМР δ_{H} (DMSO- d_6): 8,96 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,38 (dd, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 7,92 (t, J=10,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,26 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,12 (dp, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS (спосіб B): 3,90 хв., (247,0, MH^+).
---	--	--

^a Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 48 год.

Проміжна сполука J: N-(4-фторфеніл)-N-метил-6-нітрохінолін-2-амін



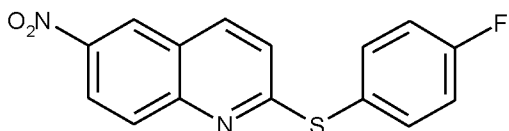
5

Суміш 2-хлор-6-нітрохіноліну (50 мг, 0,24 ммоль), оцтової кислоти (1,4 мкл, 0,024 ммоль) і 4-фтор-N-метиланіліну (29 мкл, 0,24 ммоль) в діоксані (2,4 мл) нагрівали при 150°C протягом 3 год. в умовах мікрохвильового випромінювання. Забезпечували охолодження реакційної суміші до к. т. і потім концентрували під вакуумом з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (50 мг, 70%).

10

LCMS (спосіб B): 3,60 хв., (298,1, MH^+).

Проміжна сполука K: 2-((4-фторфеніл)тіо)-6-нітрохінолін



15

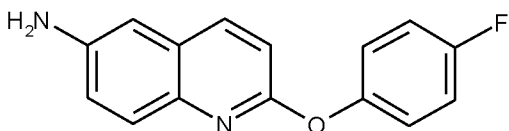
Суміш 2-хлор-6-нітрохіноліну (50 мг, 0,24 ммоль), карбонату калію (16,6 мг, 0,12 ммоль) і 4-фторбензолтіолу (26 мкл, 0,24 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемішували за к. т. протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли водою (4 мл) і EtOAc (4 мл), два шари розділяли, і водний шар додатково екстрагували за допомогою EtOAc (3x3 мл). Об'єднані органічні речовини висушували (MgSO_4) і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (58 мг, 81%).

20

LCMS (спосіб B): 3,62 хв., (301,0, MH^+).

Проміжна сполука L: 2-(4-фторфенокси)хінолін-6-амін

25



Розчин проміжної сполуки A (260 мг, 0,915 ммоль) у суміші метанол (2,7 мл)/THF (5,4 мл)/вода (1,1 мл) обробляли хлоридом амонію (294 мг, 5,49 ммоль) і залізом (306 мг, 5,49 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 18 год. Після охолодження до к. т. суміш фільтрували через Dicalite® з промиванням за допомогою EtOAc. Фільтрат промивали водою, сушили (MgSO_4) і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (185 мг, 80%).

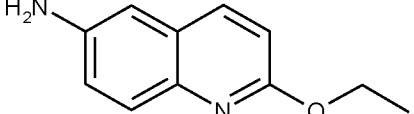
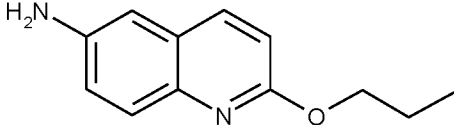
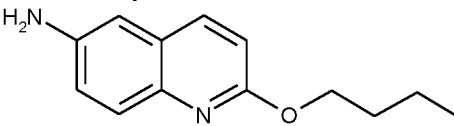
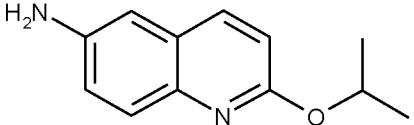
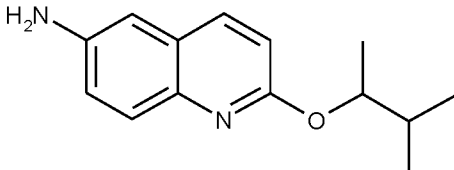
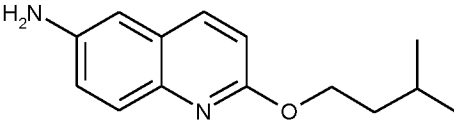
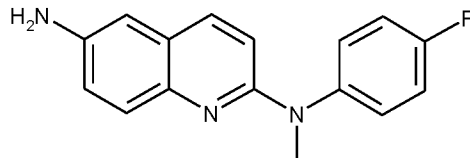
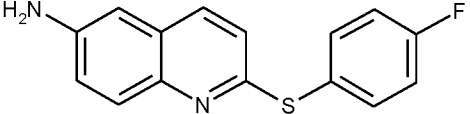
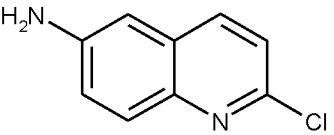
30

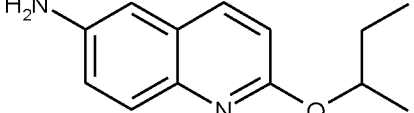
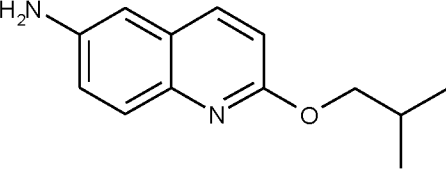
LCMS (спосіб D): 1,62 хв., (255,1, MH^+).

35

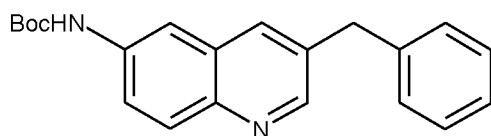
Проміжні сполуки M - W

Наступні проміжні сполуки одержували з використанням загального способу, описаного для проміжної сполуки L, з відповідної проміжної сполуки.

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
M	2-етоксихінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 1,90 хв., (189,0, MH ⁺).
N	2-пропoxихінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 2,27 хв., (203,0, MH ⁺).
O	2-бутоксихінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 2,68 хв. (217,1, MH ⁺).
P	2-ізопропоксихінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 1,90 хв., (189,0, MH ⁺).
Q	2-((3-метилбутан-2-іл)окси)хінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 2,97 хв. (231,1, MH ⁺).
R	2-(ізопентилокси)хінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 3,03 хв. (231,1, MH ⁺).
S	N2-(4-фторфеніл)-N2-метилхінолін-2,6-діамін 	LCMS (спосіб B): 1,46 хв. (268,1, MH ⁺).
T	2-((4-фторфеніл)тіо)хінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 2,82 хв., (271,0, MH ⁺).
U	2-хлорхінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 2,02 хв. (179,0, MH ⁺).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
V	2-(втор-бутокси)хінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 2,70 хв. (217,1, МН ⁺).
W	2-ізобутоксихінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 2,69 хв. (217,1, МН ⁺).

Проміжна сполука X: трет-бутил-(3-бензилхінолін-6-іл)карбам ат



5

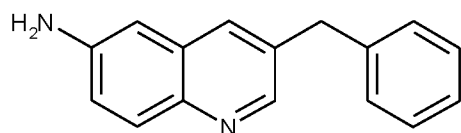
Суміш пінакового естеру бензилборонової кислоти (506 мг, 2,32 ммоль), трьохосновного фосфату калію (657 мг, 3,09 ммоль), ХРНОS (36,9 мг, 0,077 ммоль), ацетату паладію(II) (8,7 мг, 0,039 ммоль) і трет-бутил-(3-бромхінолін-6-іл)карбамату (250 мг, 0,774 ммоль) у суміші THF (3 мл)/вода (0,2 мл) дегазували і потім нагрівали при 90°C протягом 18 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до к. т. і потім фільтрували через Dicalite® з промиванням за допомогою EtOAc (30 мл). Фільтрат сушили (MgSO₄) і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку указаної у заголовку сполуки (передбачуваний кількісний вихід), яку переносили на наступну стадію без додаткового очищення.

10

LCMS (спосіб D): 3,02 хв., (335,1, МН⁺).

15

Проміжна сполука Y: 3-бензилхінолін-6-амін



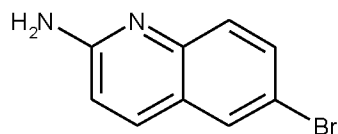
20

Розчин неочищеної проміжної сполуки X (220 мг, 0,658 ммоль) в HCl (4 М в діоксані) (4,11 мл, 16,5 ммоль) перемішували за к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою 1 М водн. розчину NaOH і розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували з одержанням EtOAc (3x10 мл). Об'єднані органічні речовини сушили (MgSO₄) і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку указаної у заголовку сполуки (передбачуваний кількісний вихід), яку переносили на наступну стадію без додаткового очищення.

25

LCMS (спосіб B): 1,77 хв., (235,0, МН⁺).

Проміжна сполука Z: 6-бромхінолін-2-амін



30

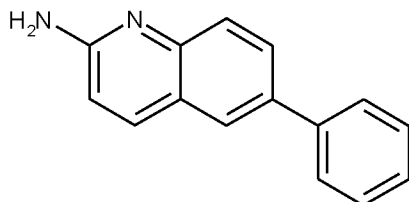
Суміш 6-бром-2-хлор-хіноліну (2,0 г, 8,3 ммоль), ацетаміду (9,74 г, 165 ммоль) і карбонату калію (3,4 г, 25 ммоль) нагрівали при 200°C протягом 2 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до к. т., після чого суміш затверділа. Залишок поглинали в DCM (15 мл) і воді (10 мл), і шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою DCM (2x15 мл), об'єднані

35

органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували під вакуумом з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (780 мг, 34%).

1H ЯМР δ_H (400 МГц, хлороформ-d) 8,01 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,61 (dd, $J=8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,94 (s, 2H); LCMS (спосіб B): 1,10 хв., (222,9/224,9, MH^+).

Проміжна сполука AA: 6-фенілхінолін-2-амін



10

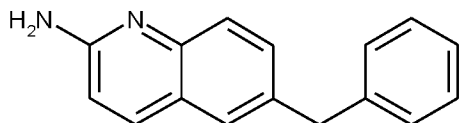
Проміжну сполуку Z (210 мг, 0,94 ммоль), карбонат натрію (300 мг, 2,83 ммоль) і фенілборонову кислоту (345 мг, 2,83 ммоль) поглинали у суміші 1,4-діоксан (9 мл)/вода (3 мл) і дегазували протягом 10 хв. Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (109 мг, 0,094 ммоль) додавали і реакційну суміш нагрівали до $80^\circ C$ протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до к. т., воду (5 мл) додавали і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3x15 мл). Об'єднані органічні речовини сушили ($MgSO_4$) і концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , 0-60% EtOAc в PE) з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (180 мг, 87%).

15

1H ЯМР δ_H (400 МГц, DMSO- d_6) 7,79 – 7,56 (m, 1H), 7,32 (d, $J=4,6$ Гц, 5H), 7,22 (dd, $J=8,1, 4,9$ Гц, 3H), 7,10 (t, $J=4,2$ Гц, 1H); LCMS (спосіб B): 1,16 хв., (221,0, MH^+).

20

Проміжна сполука AB: 6-бензилхінолін-2-амін



25

Проміжну сполуку Z (900 мг, 4,03 ммоль), карбонат цезію (3,94 г, 12,1 ммоль) і пінаколовий естер бензилборонової кислоти (2,69 мл, 12,1 ммоль) поглинали у суміші діоксан (20 мл)/вода (7 мл) і дегазували протягом 5 хвилин. Комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (659 мг, 0,807 ммоль) додавали і реакційну суміш нагрівали при $80^\circ C$ протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т., воду (10 мл) додавали і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3x15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ($MgSO_4$) і концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , 0-60% EtOAc в PE) з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (492 мг, 52%).

30

1H ЯМР δ_H (400 МГц, DMSO- d_6) 7,79 – 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,22 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 4,50 (m, 2H) 3,57 (s, 2H); LCMS (спосіб B): 1,82 хв., (235,1, MH^+).

35

Проміжна сполука AC: 4-пентилхінолін-2-ол



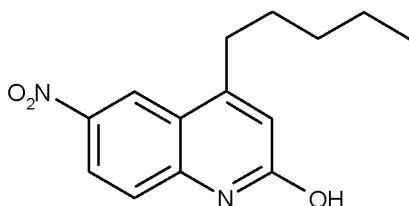
40

Розчин 4-метилхінолін-2-олу (1,0 г, 6,3 ммоль) в безводному THF (10,5 мл) продували азотом і охолоджували до $-78^\circ C$. н-Бутиллітій (11,8 мл, 18,9 ммоль) додавали і забезпечували нагрівання реакційної суміші до к. т. і перемішували протягом 2 год. 1-Хлорбутан (1,31 мл, 12,6 ммоль) додавали краплями і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за к. т. Воду (20 мл) додавали в реакційну суміш, перемішували протягом 10 хв. і потім екстрагували за допомогою EtOAc (3x10 мл). Об'єднані екстракти сушили ($MgSO_4$) і концентрували під вакуумом з

45

одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини (500 мг, вихід 37%). LCMS (спосіб В): 2,65 хв., (216,1, МН⁺).

Проміжна сполука AD: 6-нітро-4-пентилхінолін-2-ол

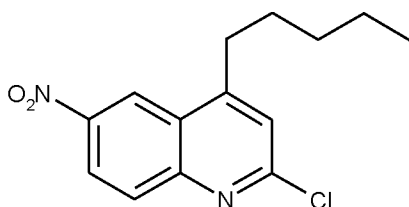


5

Суміш проміжної сполуки AC (500 мг, 2,32 ммоль) і сірчаної кислоти (7,43 мл, 139 ммоль) охолоджували на бані лід/метанол і воду (0,5 мл) додавали з подальшим додаванням азотної кислоти (97 мкл, 2,32 ммоль) краплями. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. і потім виливали у суміш вода/лід (50 мл). Утворювався осад, який фільтрували і висушували під вакуумом з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (410 мг, 68%). LCMS (спосіб В): 2,80 хв., (261,1, МН⁺).

10

Проміжна сполука AE: 2-хлор-6-нітро-4-пентилхінолін



15

Суміш проміжної сполуки AD (410 мг, 1,58 ммоль) і оксихлориду фосфору(V) (7,34 мл, 7,88 ммоль) перемішували за к. т. протягом 18 год. Реакційну суміш додавали краплями у льодяну воду (10 мл) і одержану суміш нейтралізували насиченим водним розчином NaOH. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3x5 мл) й об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄) і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини (350 мг, 80%). LCMS (спосіб В): 4,01 хв. (279,1, МН⁺).

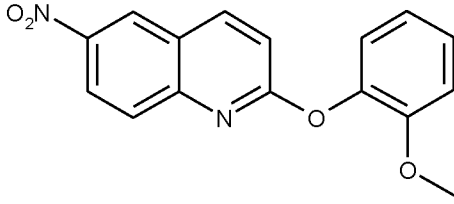
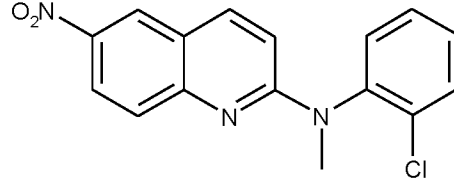
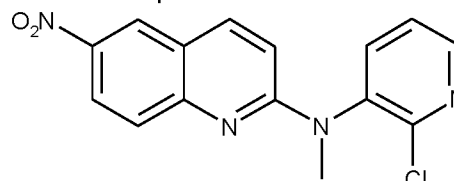
20

Проміжні сполуки AF - AJ

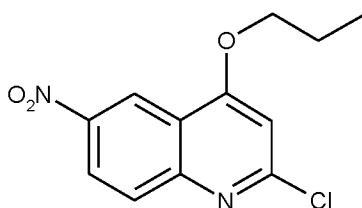
Наступні проміжні сполуки одержували з використанням загального способу, описаного для проміжної сполуки А, з комерційно доступних вихідних матеріалів.

25

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
AF	2-(2-хлорфенокси)-6-нітрохінолін 	LCMS (спосіб В): 3,58 хв. (301,0, МН ⁺).
AG	2-(4-фторфенокси)-6-нітро-4-пентилхінолін 	LCMS (спосіб В): 4,37 хв. (355,1, МН ⁺).
AH	2-(2-метоксифенокси)-6-нітрохінолін	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 8,74 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,38 (dd, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,26 (dd, J=7,7, 1,4 Гц, 1H),

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
		7,11 – 7,03 (m, 2H), 3,77 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,32 хв. (297,1, МН ⁺).
AI	N-(2-хлорфеніл)-N-метил-6-нітрохінолін-2-амін 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,58 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 7,99 (br m, 1H), 7,85 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 3H), 6,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,80 хв. (314,1, МН ⁺).
AJ	N-(2-хлорпіридин-3-іл)-N-метил-6-нітрохінолін-2-амін 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,61 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,40 (dd, J=9,2, 2,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,79 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=7,7, 4,7 Гц, 1H), 6,52 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 4,23 хв. (315,1, МН ⁺).

Проміжна сполука АК: 2-хлор-6-нітро-5-пропоксихінолін



5

Суміш 7-хлор-4-гідрокси-3-нітрохіноліну (250 мг, 1,11 ммоль), карбонату калію (308 мг, 2,23 ммоль) і 1-бромпропану (0,202 мл, 2,23 ммоль) в DMF (3 мл) перемішували при 80°C протягом 18 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до к. т. і воду додавали. Одержану суспензію перемішували протягом 15 хв., потім фільтрували. Залишок промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (292 мг, 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,58 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 4,28–4,20 (m, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 2H), 1,12 (t, J=7,4 Гц, 3H); LCMS (спосіб B): 2,40 хв. (267,0, МН⁺).

Проміжні сполуки AL - АО

15

Наступні проміжні сполуки одержували з використанням загального способу, описаного для проміжної сполуки К, з відповідної проміжної сполуки або комерційно доступних вихідних матеріалів.

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
AL	2-(2-хлорфенокси)-6-нітро-5-пропоксихінолін	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,89 (s, 1H), 8,58 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 2,02 – 1,90 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,4 Гц, 3H); LCMS (спосіб B): 2,54 хв. (359,1, МН ⁺).

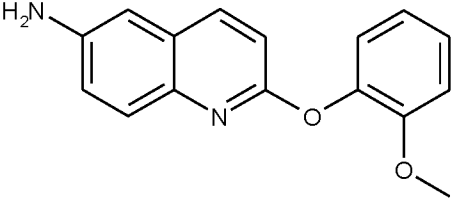
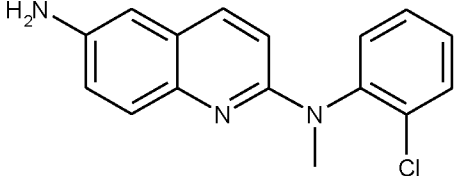
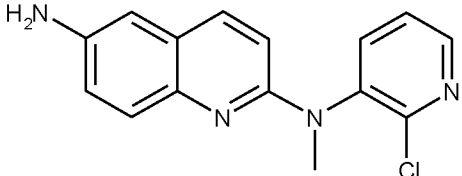
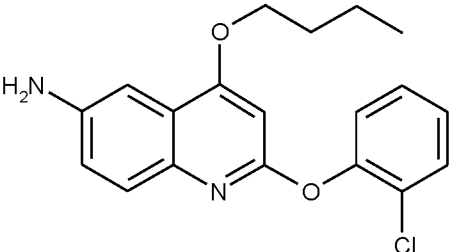
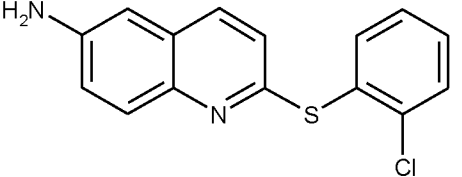
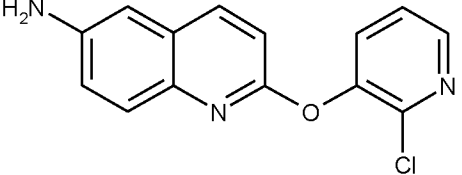
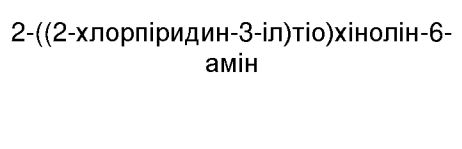
№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
AM	2-((2-хлорфеніл)тіо)-6-нітрохінолін 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,71 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,44 (dd, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,8 Гц, 1H); LCMS (спосіб A): 3,90 хв. (317,0, МН ⁺).
AN	2-((2-хлорпіридин-3-іл)окси)-6-нітрохінолін 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,78 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,44 – 8,35 (m, 3H), 7,80 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H); LCMS (спосіб A): 3,45 хв. (маса не спостерігається).
AO	2-((2-хлорпіридин-3-іл)тіо)-6-нітрохінолін 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,77 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,49 – 8,43 (m, 2H), 8,23 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H); LCMS (спосіб A): 3,97 хв. (318,0, МН ⁺).

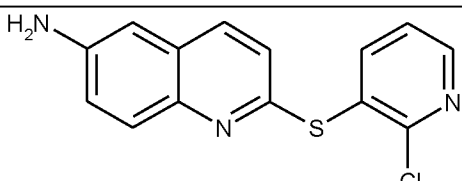
Проміжні сполуки AP - AX

Наступні проміжні сполуки одержували з використанням загального способу, описаного для проміжної сполуки L , з відповідної проміжної сполуки.

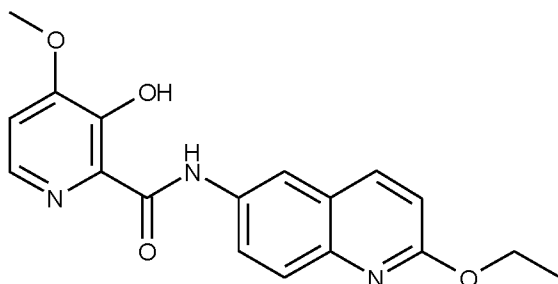
5

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
AP	2-(2-хлорфенокси)хінолін-6-амін 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 6,94 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,84 (br s, 2H); LCMS (спосіб B): 2,81 хв. (271,0, МН ⁺).
AQ	2-(4-фторфенокси)-4-пентилхінолін-6-амін 	LCMS (спосіб B): 3,75 хв. (325,2, МН ⁺).
AR	2-(2-метоксифенокси)хінолін-6-амін 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 7,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H),

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
		7,10 – 6,97 (m, 4H), 6,93 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,85 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H); LCMS (спосіб А): 2,74 хв. (267,1, МН ⁺).
AS	<p>N2-(2-хлорфеніл)-N2-метилхінолін-2,6-діамін</p> 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 4H), 7,09 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,33 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,77 (br s, 2H), 3,60 (s, 3H); LCMS (спосіб А): 3,06 хв. (284,1, МН ⁺).
AT	<p>N2-(2-хлорпіридин-3-іл)-N2-метилхінолін-2,6-діамін</p> 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,45 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (v br m, 1H), 7,75 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,8, 4,4 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,85 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,36 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,66 (br s, 3H), NH ₂ не спостерігався; LCMS (спосіб А): 0,44 хв. (285,1, МН ⁺).
AU	<p>2-(2-хлорфенокси)-5-пропoxихінолін-6-амін</p> 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,45 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,43 (br m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,13 (dd, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 6,89 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,84 (br s, 1H), 3,98 – 3,83 (m, 2H), 1,84 (br m, 2H), 0,95 (t, J=7,2 Гц, 3H), NH ₂ не спостерігався; LCMS (спосіб В): 2,48 хв. (329,1, МН ⁺).
AV	<p>2-((2-хлорфеніл)тіо)хінолін-6-амін</p> 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,87 (br s, 1H), NH ₂ не спостерігався; LCMS (спосіб В): 3,21 хв. (287,0, МН ⁺).
AW	<p>2-((2-хлорпіридин-3-іл)окси)хінолін-6-амін</p> 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,31 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,89 (br s, 2H); LCMS (спосіб А): 0,49 хв. (272,0, МН ⁺).
AX	<p>2-((2-хлорпіридин-3-іл)тіо)хінолін-6-амін</p> 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 8,26 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,92 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,06 (br s, 2H); LCMS (спосіб А): 0,45 хв. (288,0, МН ⁺).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
		

Приклад 1: N-(2-етоксихінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід



5

Суміш проміжної сполуки М (42,8 мг, 0,23 ммоль), 3-гідрокси-4-метоксипіколінової кислоти (35 мг, 0,21 ммоль), PyBOP (118 мг, 0,228 ммоль) і DIPEA (72 мкл, 0,41 ммоль) у безводному DCM (4,5 мл) перемішували за к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш випарювали під вакуумом, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 0-100% EtOAc в PE) з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (24 мг, 34%).

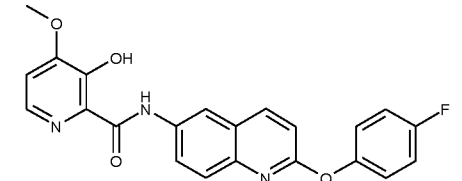
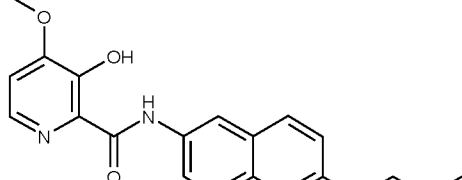
10

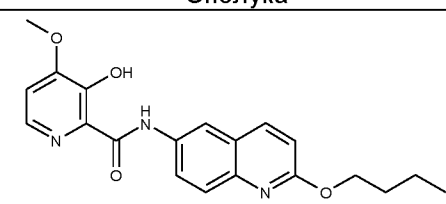
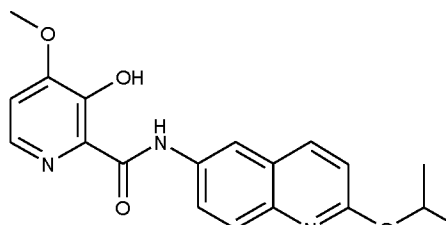
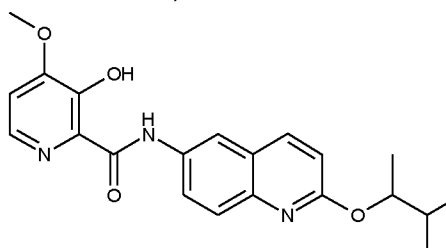
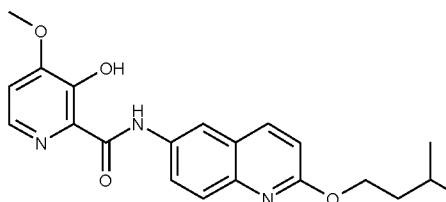
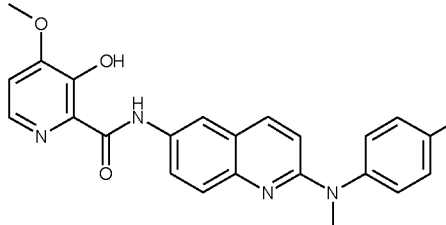
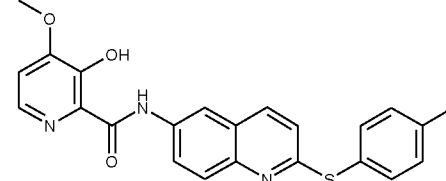
¹H ЯМР δ_H (DMSO-d₆): 12,26 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,45 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,94 (d, J=9,4 Гц, 3H), 1,38 (t, J=7,0 Гц, 3H); LCMS (спосіб B): 2,00 хв., (340,0, МН⁺).

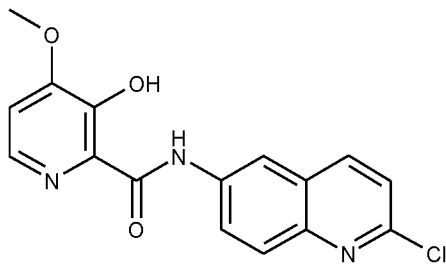
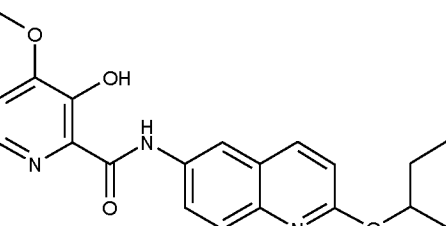
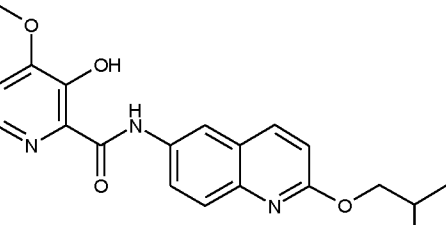
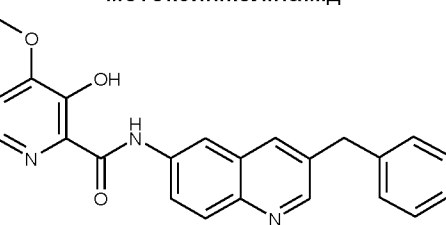
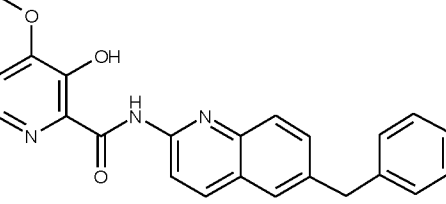
15

Приклади 2-14

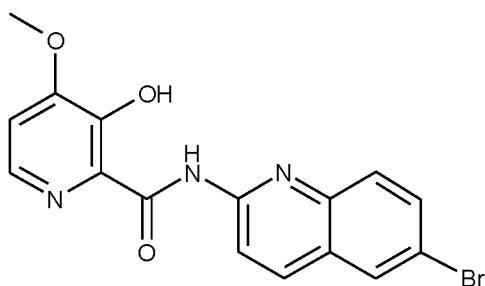
Наступні приклади одержували з використанням загального способу, описаного у прикладі 1, з відповідної проміжної сполуки.

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
2 ^a	N-(2-(4-фторфенокси)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,21 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,30 – 7,87 (m, 2H), 7,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,46 – 6,94 (m, 6H), 3,93 (s, 3H); LCMS (спосіб D): 2,72 хв., (406,1, МН ⁺).
3	3-гідрокси-4-метокси-N-(2-пропоксихінолін-6-іл)піколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,26 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,43 (dd, J=7,0, 3,8 Гц, 1H), 8,27 – 8,12 (m, 1H), 8,12 – 7,93 (m, 2H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,28 (dt, J=9,5, 2,9 Гц, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 2H), 4,04 – 3,83 (m, 3H), 1,89 – 1,63 (m, 2H), 1,01 (dt, J=11,1, 3,6 Гц, 3H); LCMS (спосіб B): 3,04 хв., (354,1, МН ⁺).
4	N-(2-бутоксихінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,27 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (t, J=9,9 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,41 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,84 – 1,66 (m, 2H), 1,47 (dt, J=14,5, 7,4 Гц, 2H), 0,97 (t, J=7,4

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
		Гц, 3H); LCMS (спосіб В): 3,42 хв., (368,1, МН ⁺).
5	3-гідрокси-N-(2-ізопропоксихінолін-6-іл)-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,26 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 – 8,13 (m, 2H), 8,10 – 7,84 (m, 1H), 7,74 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,09-6,93 (m, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,47 (dt, J=12,3, 6,1 Гц, 1H), 3,94 (d, J=9,7 Гц, 3H), 1,36 (d, J=6,2 Гц, 6H); LCMS (спосіб В): 3,04 хв., (354,1, МН ⁺).
6	3-гідрокси-4-метокси-N-(2-((3-метилбутан-2-іл)окси)хінолін-6-іл)піколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,26 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 – 8,16 (m, 2H), 8,03 – 7,84 (m, 1H), 7,73 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,30 – 5,16 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,95 (dd, J=13,2, 6,4 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,07 – 0,81 (m, 6H); LCMS (спосіб В): 3,69 хв., (382,1, МН ⁺).
7	3-гідрокси-N-(2-(ізопентилокси)хінолін-6-іл)-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,26 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 – 8,14 (m, 2H), 8,11 – 7,84 (m, 1H), 7,82 – 7,62 (m, 1H), 7,28 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,04 (dt, J=15,0, 4,6 Гц, 1H), 4,44 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,94 (d, J=9,7 Гц, 3H), 1,80 (dt, J=20,4, 7,0 Гц, 1H), 1,68 (dd, J=13,2, 6,4 Гц, 2H), 0,96 (d, J=6,6 Гц, 6H); LCMS (спосіб D): 2,29 хв., (382,2, МН ⁺).
8	N-(2-((4-фторфеніл)метил)аміно)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,32 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,26 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 2H), 7,65 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,03 (m, 3H), 6,69 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,93 (d, J=9,2 Гц, 3H), 3,50 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 2,12 хв., (419,1, МН ⁺).
9	N-(2-((4-фторфеніл)тіо)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,14 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 – 8,01 (m, 3H), 7,79 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,46 – 7,21 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,11 хв., (422,0, МН ⁺).
10 ^a	N-(2-хлорхінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,10 (s, 1H), 11,22

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
	метоксипіколінамід 	(s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,31 – 7,86 (m, 3H), 7,77 – 7,52 (m, 1H), 7,35 – 7,05 (m, 1H), 3,93 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 2,17 хв., (330,0, МН ⁺).
11	N-(2-(втор-бутоксипіколін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,26 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,41 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,29 – 8,13 (m, 2H), 8,07 – 7,84 (m, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 1H), 7,31 – 7,05 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 – 5,26 (m, 1H), 3,94 (d, J=9,9 Гц, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7,4 Гц, 3H); LCMS (спосіб В): 3,37 хв., (368,1, МН ⁺).
12	3-гідрокси-N-(2-ізобутоксипіколін-6-іл)-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,26 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,04 (d, J=10,2 Гц, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,28 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,18 (d, J=6,7 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,10 (dt, J=13,3, 6,5 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,7 Гц, 6H); LCMS (спосіб В): 3,40 хв., (368,1, МН ⁺).
13	N-(3-бензилпіколін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (CDCl ₃): 11,68 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,88 – 8,77 (m, 3H), 8,59 – 8,54 (m, 1H), 8,00 – 7,98 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,00 – 6,95 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,01 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 2,50 хв., (386,1, МН ⁺).
14	N-(6-бензилпіколін-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 14,12 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,58 – 8,27 (m, 3H), 7,90 – 7,69 (m, 2H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,31 (d, J=3,5 Гц, 4H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 6,97 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,95 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 2,94 хв., (386,1, МН ⁺).

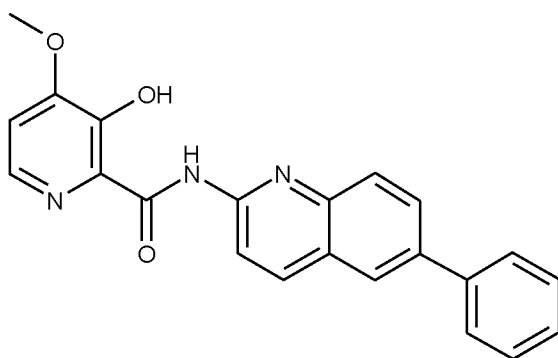
^a Продукт фільтрували з реакційної суміші, хроматографія не була потрібна.
Приклад 15. N-(6-Бромпіколін-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід



6-Бромхінолін-2-амін (69 мг, 0,30 ммоль) поглинали в DMF (4 мл) і додавали 8-метокси-2,2-диметил-4Н-[1,3]діоксидино[5,4-в]піридин-4-ону 2,2,2-трифторацетат (250 мг, 0,77 ммоль). Розчин біс(триметилсиліл)аміду натрію (0,8 мл, 1,5 ммоль) додавали і реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 24 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до к. т. і потім додавали воду (5 мл). Утворювався осад, який фільтрували, і тверду речовину суспендували в етанолі, фільтрували і висушували під вакуумом з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (14,3 мг, 16%).

¹H ЯМР δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 15,80 (s, 1H), 8,66 (d, J=9,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81–7,68 (m, 2H), 7,50–7,41 (m, 1H), 6,66–6,52 (m, 1H), 3,72 (s, 2H) (NH або OH не спостерігаються); LCMS (спосіб В): 2,50 хв., (374,0/375,9, МН⁺).

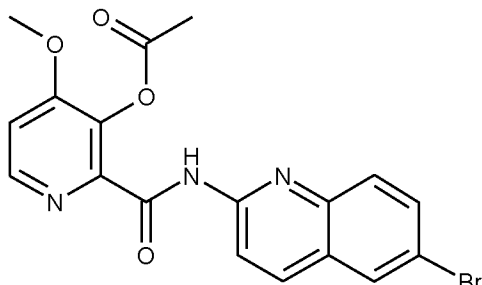
Приклад 16. 3-Гідрокси-4-метокси-N-(6-фенілхінолін-2-іл)піколінамід



Відповідно до процедури для прикладу 15 указану у заголовку сполуку одержували у вигляді світло-коричневої твердої речовини (30 мг, 17%).

¹H ЯМР δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 15,78 (s, 1H), 8,67 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=13,6, 8,0 Гц, 3H), 7,51 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,44 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 2,82 хв., (372,1, МН⁺).

Приклад 17. 2-((6-Бромхінолін-2-іл)карбамоїл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат

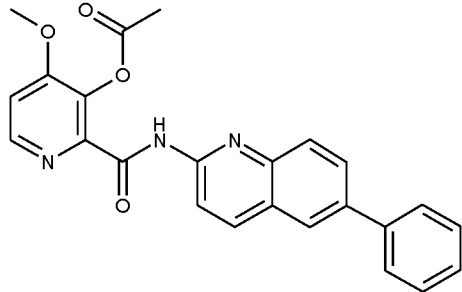
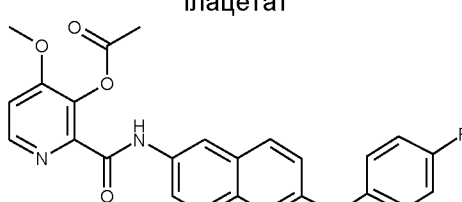


Сполуку із прикладу 15 (82 мг, 0,22 ммоль) розчиняли у піридині (1 мл) й оцтовому ангідриді (0,4 мл, 4,4 ммоль) і перемішували протягом 1 год. Розчинник випарювали in vacuo і залишок піддавали азеотропній перегонці послідовно за допомогою гептану, DCM і Et₂O. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 0-100 % EtOAc в PE) з одержанням указаної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини (8 мг, 9%).

^1H ЯМР δ_{H} (400 МГц, DMSO- d_6) 10,85 (s, 1H), 8,56 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,49–8,38 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,92–7,78 (m, 1H), 7,54 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

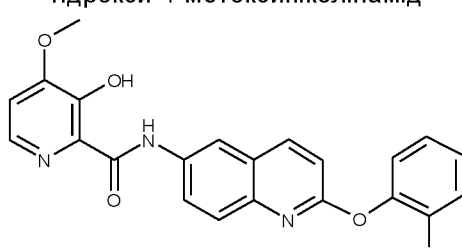

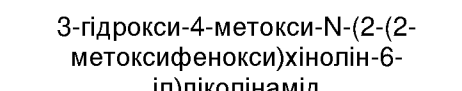
Приклади 18-19

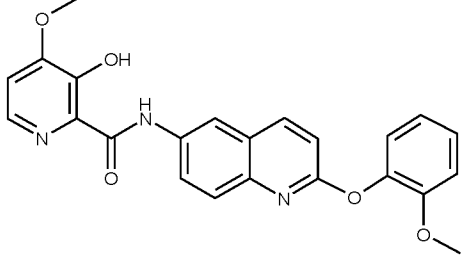
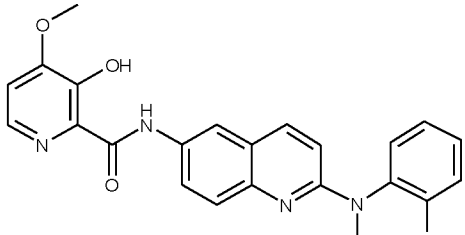
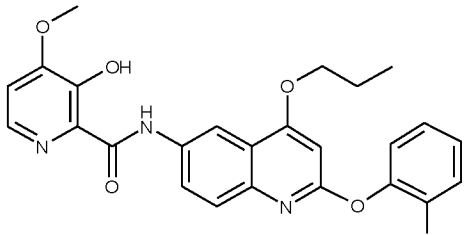
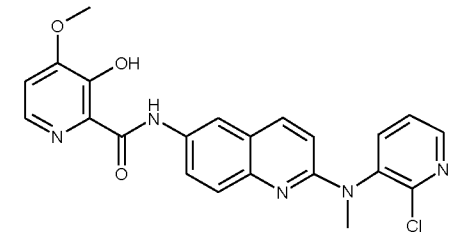
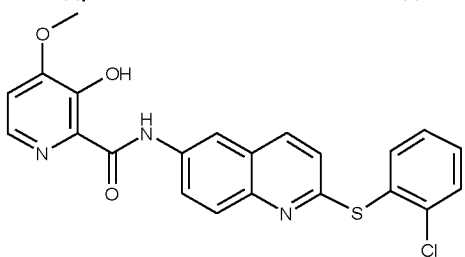
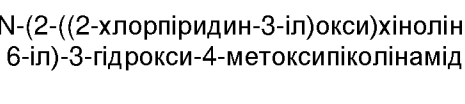
5 Наступні приклади одержували з використанням загального способу, описаного у прикладі 17, з відповідної проміжної сполуки.

№ прикладу	Сполука	^1H ЯМР/LCMS
18	4-метокси-2-((6-фенілхінолін-2-іл)карбамоїл)піридин-3-ілацетат 	^1H ЯМР δ_{H} (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,57 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,53 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,54 (t, J=7,2 Гц, 3H), 7,43 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,73 хв., (414,1, MH^+).
19	2-((2-(4-фторфенокси)хінолін-6-іл)карбамоїл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат 	^1H ЯМР δ_{H} (DMSO- d_6): 10,79 (s, 1H), 8,51 (dd, J=7,2, 3,9 Гц, 2H), 8,39 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 5H), 3,94 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,31 хв., (448,1, MH^+).

Приклади 20-28

10 Наступні приклади одержували з використанням загального способу, описаного у прикладі 1, з відповідної проміжної сполуки.

№ прикладу	Сполука	^1H ЯМР/LCMS
20	N-(2-(2-хлорфенокси)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	^1H ЯМР δ_{H} (DMSO- d_6): 12,21 (br s, 1H), 11,10 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,13 хв., (422,1, MH^+).
21	N-(2-(4-фторфенокси)-4-пентилхінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	^1H ЯМР δ_{H} (DMSO- d_6): 12,24 (br s, 1H), 11,13 (br s, 1H), 8,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (v br s, 2H), 7,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,34 – 7,18 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,09 – 2,99 (m, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,49 – 1,33 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,0 Гц, 3H); LCMS (спосіб B): 4,30 хв., (476,2, MH^+).
22	3-гідрокси-4-метокси-N-(2-(2-метоксифенокси)хінолін-6-іл)піколінамід 	^1H ЯМР δ_{H} (DMSO- d_6): 12,23 (br s, 1H), 11,07 (br s, 1H), 8,48 (br m, 1H), 8,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,18 (br m, 1H), 8,04 (br m, 1H), 7,59 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 – 7,16 (m,

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
		5H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); LCMS (спосіб А): 2,48 хв., (418,1, МН ⁺).
23	<p>N-(2-((2-хлорфеніл)(метил)аміно)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід</p> 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,33 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,93 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,59 – 7,42 (m, 3H), 7,27 (br s, 1H), 6,38 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); LCMS (спосіб А): 3,13 хв., (435,1, МН ⁺).
24	<p>N-(2-(2-хлорфенокси)-5-пропоксихінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід</p> 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 11,94 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,31 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,28 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 4,26 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Гц, 3H); LCMS (спосіб А): 3,08 хв., (480,1, МН ⁺).
25	<p>N-(2-((2-хлорпіридин-3-іл)(метил)аміно)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід</p> 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,32 (br s, 1H), 10,97 (br s, 1H), 8,47 (dd, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,29 (br m, 1H), 8,16 (br m, 1H), 8,07 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 2H), 7,66 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 7,27 (br m, 1H), 6,55 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,47 (s, 3H); LCMS (спосіб А): 1,15 хв., (436,1, МН ⁺).
26	<p>N-(2-((2-хлорфеніл)тіо)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід</p> 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,15 (br s, 1H), 11,13 (br s, 1H), 8,48 (br m, 1H), 8,24 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,12 (br m, 2H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,73 (dd, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,27 (br m, 1H), 7,09 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H); LCMS (спосіб А): 3,06 хв., (438,0, МН ⁺).
27	<p>N-(2-((2-хлорпіридин-3-іл)окси)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід</p> 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,20 (br s, 1H), 11,11 (br s, 1H), 8,56 (br m, 1H), 8,49 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,19 (br m, 1H), 8,07 (br m, 1H), 7,99 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H),

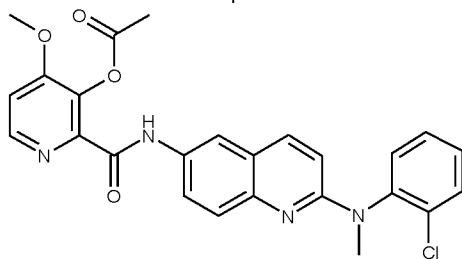
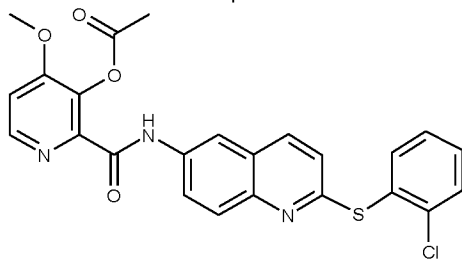
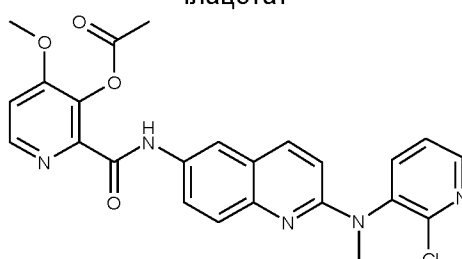
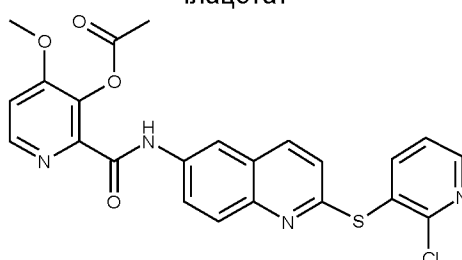
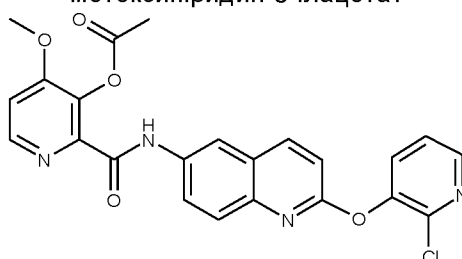
№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
		7,42 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (br m, 1H), 3,94 (s, 3H); LCMS (спосіб А): 0,99 хв., (423,0, МН ⁺).
28	N-(2-((2-хлорпіридин-3-іл)тіо)хінолін-6-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 12,13 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,57 (br m, 1H), 8,43 – 8,39 (m, 1H), 8,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,17 (br m, 2H), 8,05 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,26 (br m, 1H), 3,94 (s, 3H); LCMS (спосіб А): 1,90 хв., (439,0, МН ⁺).

Приклади 29-36

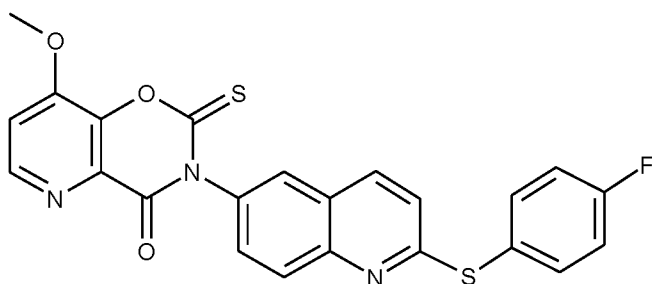
Наступні приклади одержували з використанням загального способу, описаного у прикладі 17, з відповідної проміжної сполуки.

5

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
29	2-((2-((4-фторфеніл)тіо)хінолін-6-іл)карбамоїл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 10,85 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,49 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 3H), 7,48 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,47 хв., (464,1, МН ⁺).
30	2-((2-((2-хлорфенокси)хінолін-6-іл)карбамоїл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 10,80 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 2H), 8,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,43 хв., (464,1, МН ⁺).
31	2-((2-((4-фторфенокси)-4-пентилхінолін-6-іл)карбамоїл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 10,83 (s, 1H), 8,56 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,53 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,07 – 2,98 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,51 – 1,35 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,0 Гц, 3H); LCMS (спосіб В): 4,21 хв., (518,2, МН ⁺).
32	2-((2-((2-хлорфеніл)метил)аміно)хінолін-6-іл)карбамоїл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 10,65 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (d, J=2,2 Гц, 1H),

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
	<p>іл)карбамоіл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат</p> 	<p>7,96-7,86 (m, 2H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,36 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,16 хв., (477,1, МН⁺).</p>
33	<p>2-((2-((2-хлорфеніл)тіо)хінолін-6-іл)карбамоіл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат</p> 	<p>¹H ЯМР δ_H (DMSO-d₆): 10,86 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,50 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,73 (dd, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,55 хв. (480,1, МН⁺).</p>
34	<p>2-((2-((2-хлорпіридин-3-іл)(метил)аміно)хінолін-6-іл)карбамоіл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат</p> 	<p>¹H ЯМР δ_H (DMSO-d₆): 10,67 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,46 (dd, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,46 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,53 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,37 хв., (478,1, МН⁺).</p>
35	<p>2-((2-((2-хлорпіридин-3-іл)тіо)хінолін-6-іл)карбамоіл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат</p> 	<p>¹H ЯМР δ_H (DMSO-d₆): 10,92 (s, 1H), 8,60 – 8,57 (m, 1H), 8,54 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,69 хв., (481,0, МН⁺).</p>
36	<p>2-((2-((2-хлорпіридин-3-іл)окси)хінолін-6-іл)карбамоіл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат</p> 	<p>¹H ЯМР δ_H (DMSO-d₆): 10,82 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,52 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,48 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,55 хв. (465,1, МН⁺).</p>

Приклад 37. 3-(2-((4-Фторфеніл)тіо)хінолін-6-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он



5

Розчин сполуки з прикладу 9 (30 мг, 0,071 ммоль) у безводному DCM (1 мл) обробляли тіофосгеном (10,9 мкл, 0,142 ммоль) з подальшою обробкою піридином (0,086 мл, 1,07 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 30 хв. Реакційну суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 0-100% EtOAc в PE) і указану у заголовку сполуку виділяли у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (5,9 мг, 18%).

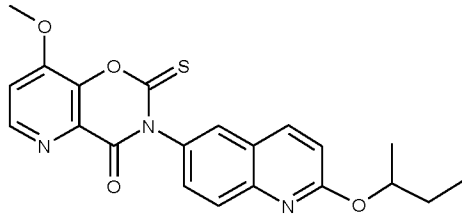
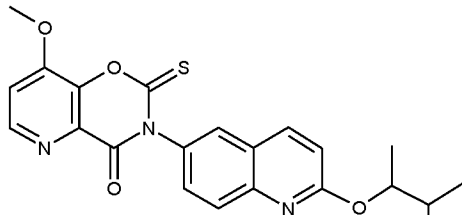
10

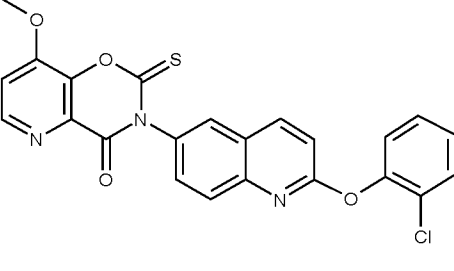
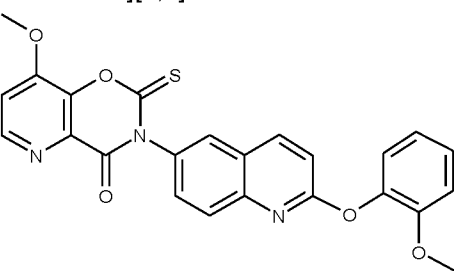
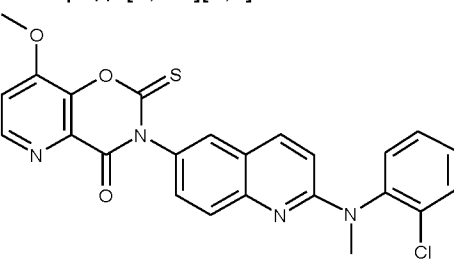
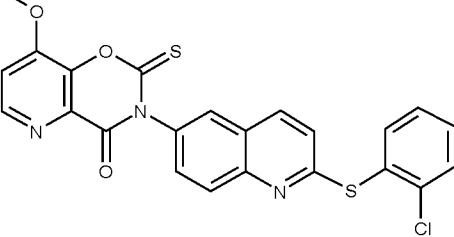
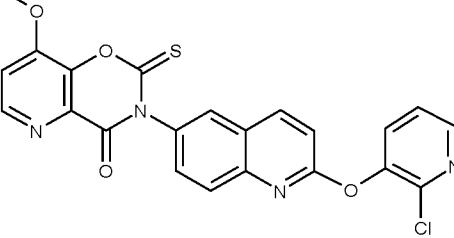
¹H ЯМР δ_H (DMSO-d₆): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,80–7,71 (m, 3H), 7,61 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,45–7,37 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,19 хв., (464,1, МН⁺).

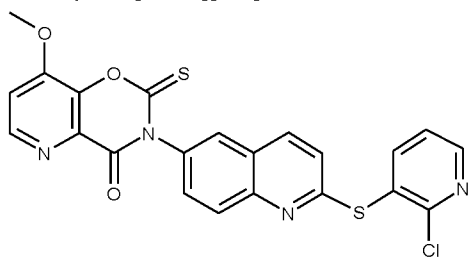
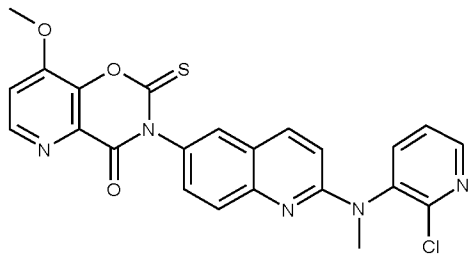
Приклади 38-46

15

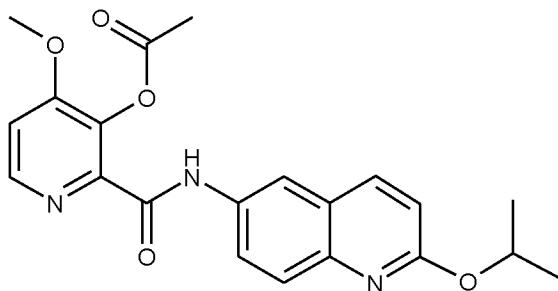
Наступні приклади одержували з використанням загального способу, описаного у прикладі 37, з відповідної проміжної сполуки.

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
38	3-(2-(втор-бутокс)хінолін-6-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,43 – 5,34 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,80 – 1,65 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 3H); LCMS (спосіб B): 3,31 хв., (410,1, МН ⁺).
39	8-метокси-3-(2-((3-метилбутан-2-іл)окси)хінолін-6-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 – 5,24 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,05 – 1,91 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,05 – 0,95 (m, 6H); LCMS (спосіб B): 3,51 хв., (424,1, МН ⁺).
40	3-(2-(2-хлорфенокси)хінолін-6-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 4,10 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,16 хв., (464,0, МН ⁺).

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
		
41	<p>8-метокси-3-(2-(2-метоксифенокси)хінолін-6-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>¹H ЯМР δ_H (DMSO-d⁶): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,45 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 7,21 (dd, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 2,91 хв., (460,1, МН⁺).</p>
42	<p>3-(2-((2-хлорфеніл)(метил)аміно)хінолін-6-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>¹H ЯМР δ_H (DMSO-d⁶): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,98 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,63 – 7,44 (m, 5H), 6,42 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,50 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,16 хв., (477,1, МН⁺).</p>
43	<p>3-(2-((2-хлорфеніл)тіо)хінолін-6-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>¹H ЯМР δ_H (DMSO-d⁶): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,25 хв., (480,0, МН⁺).</p>
44	<p>3-(2-((2-хлорпіридин-3-іл)окси)хінолін-6-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>¹H ЯМР δ_H (DMSO-d⁶): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,59 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,05 – 8,01 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,61 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H); LCMS (спосіб B): 3,27 хв., (465,0, МН⁺).</p>

№ прикладу	Сполука	¹ H ЯМР/LCMS
45	3-(2-((2-хлорпіридин-3-іл)тіо)хінолін-6-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 8,62 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,47 – 8,40 (m, 2H), 8,10 – 8,03 (m, 3H), 7,80 (dd, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J=11,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,41 хв., (481,0, МН ⁺).
46	3-(2-((2-хлорпіридин-3-іл)(метил)аміно)хінолін-6-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H ЯМР δ _H (DMSO-d ₆): 8,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,50 (dd, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,16 – 8,06 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,65 (dd, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 6,64 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,52 (s, 3H); LCMS (спосіб В): 3,19 хв., (478,0, МН ⁺).

Приклад 47: 2-((2-ізопропоксихінолін-6-іл)карбамоїл)-4-метоксипіридин-3-ілацетат



5

Відповідно до процедури для прикладу 17 указану у заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини (24,5 мг, 94%).

¹H ЯМР δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 10,72 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,95 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,52 – 5,39 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,2 Гц, 6H).

10

LCMS (спосіб В): 3,98 хв., (396,2, МН⁺).

Приклад 48: випробування фунгіцидної активності сполук за даним винаходом

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

Сполуки піддавали скринінгу відносно *Zymoseptoria tritici*. Агар, використаний в тесті, являв собою 1% картопляний агар з декстрозою. У відповідний агар додавали достатню кількість спор з одержанням 10 000 спор/мл агару.

20

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

25

Планшети інкубували за кімнатної температури (18°C) і оцінювали через 7 днів.

Ступінь росту грибків у кожній лунці порівнювали з контролем DMSO і оцінювали відповідно до наступних позначень:

- 5 A – EC50 <2 ppm
 B – $2 \leq EC50 < 20$
 C – EC50 ≥ 20
 D – Активність не виявлена за найвищої тестованої дози
 NT – Не тестували
 Рейтинг в таблиці є наступним.

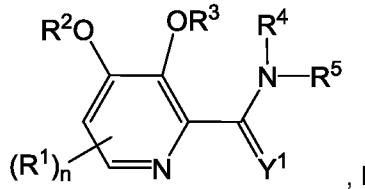
Приклад	Zymoseptoria
1	B
2	A
3	A
4	B
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	C
11	A
12	NT
13	C
14	C
15	B
16	B
17	B
18	B
19	A
20	C
21	C
22	C
23	A
24	C
25	B
26	A
27	C
28	C
29	C
30	B
31	C
32	A
33	C
34	C
35	B
36	C
37	A
38	B
39	C
40	A
41	C
42	B
43	C

44	C
45	C
46	C
47	A

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

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

5



де Y¹ незалежно вибраний із O або S;

10 кожний із R¹, R^{5a} і R¹⁵ у кожному випадку незалежно вибраний з C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, галогену, нітро, OR¹¹, SR¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², C(O)OR¹², C(O)NR¹²R¹², C(O)R¹², S(O)₂NR¹²R¹², S(O)(NR¹²)R¹², S(O)R¹², ціано, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу і NR¹²R¹³;

кожний із R² і R³ незалежно вибраний з H, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ і CH₂OC(O)OR¹⁴;

15 R⁴ у кожному випадку незалежно вибраний із: H, C₃-C₆-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілу і бензилу; або R³ і R⁴ разом утворюють групу, незалежно вибрану з C₁-C₂-алкілену, -C(O)- і -C(S)-; R⁵ являє собою 10-членну гетероарильну групу, вибрану з хіноліну, ізохіноліну і хіназоліну; при цьому R⁵ заміщений 1-5 групами R^{5a} і/або однією групою Z¹-Z²-R⁶;

Z¹ незалежно є відсутнім або являє собою CR⁸R⁹;

20 Z² незалежно є відсутнім або вибраний із C(O)O, °C(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁷, NR⁷C(O), S(O)₂NR⁷, NR⁷S(O)₂, S(O)NR⁷, NR⁷S(O), CR⁸R⁹, C(O), C(S), C=NOR¹⁰ і NR⁷;

25 R⁶ у кожному випадку незалежно вибраний із C₃-C₈-алкілу і C₀-C₃-алкілен-R^{6a}; де R^{6a} у кожному випадку незалежно вибраний з фенілу, 5- або 6-членного гетероарила, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклоалкілу і C₅-C₈-циклоалкілу; указана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною; указана гетероарильна або фенільна група є необов'язково заміщеною 1-5 групами R¹⁵, або указана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є необов'язково заміщеною 1-4 групами R¹⁶;

30 R¹⁶ у кожному випадку незалежно вибраний із: =O, =S, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу; галогену, нітро, OR¹¹, SR¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹²R¹², S(O)(NR¹²)R¹², S(O)R¹², ціано, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу і NR¹²R¹³;

кожний із R⁷ і R¹² у кожному випадку незалежно вибраний з: H, C₃-C₆-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілу і бензилу;

або де дві групи R¹² приєднані до одного і того самого атома азоту, при цьому вказані групи R¹² разом з указаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце;

35 R⁸ у кожному випадку незалежно вибраний із: H, C₃-C₆-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарила;

R⁹ у кожному випадку незалежно вибраний із: H, галогену і OR¹⁰;

або R⁸ і R⁹ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати C₃-C₆-циклоалкільне кільце або 3-, 4-, 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце;

40 кожний R¹⁰ у кожному випадку незалежно вибраний із: H, C₃-C₆-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілу і C₁-C₃-алкілен-R^{10a}; де R^{10a} у кожному випадку незалежно вибраний з фенілу і 5- або 6-членного гетероарила;

R¹¹ у кожному випадку незалежно вибраний із: H, C₁-C₆-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C(O)-C₁-C₆-алкілу і C₁-C₆-галогеналкілу;

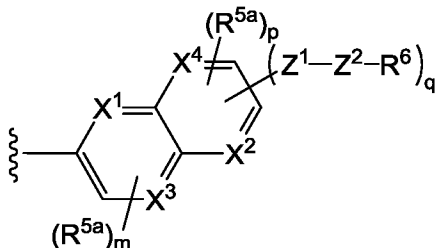
45 R¹³ у кожному випадку незалежно вибраний з: H, C₁-C₆-алкілу, C(O)-C₁-C₆-алкілу і S(O)₂-C₁-C₆-алкілу;

або де група R¹² і група R¹³ приєднані до одного і того самого атома азоту, при цьому вказані групи R¹² і R¹³ разом з указаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце;

50 R¹⁴ незалежно у кожному випадку являє собою: C₁-C₆-алкіл, феніл, бензил і C₃-C₆-циклоалкіл;

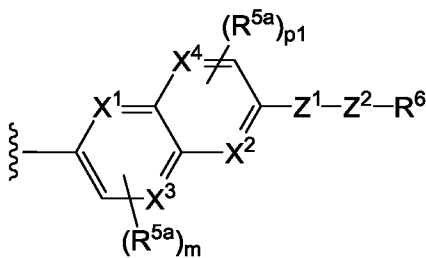
п незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;
 т незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3;
 р незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4;
 q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1; і

- 5 де будь-який указаний вище алкіл, алкілен, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл (в тому числі, у якому дві групи R¹² або група R¹² і група R¹³ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкільне кільце), алкініл, C(O)-алкіл, S(O)₂-алкіл і бензил є необов'язково заміщеними, де це можливо з хімічної точки зору, 1-4 замісниками, кожний з яких є незалежно вибраним у кожному випадку з групи, що складається з: =O; =NR^a, =NOR^a, C₁-C₄-алкілу, галогену, нітро, ціано, C₁-C₄-галогеналкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, NR^aR^b, S(O)₂R^a, S(O)R^a, S(O)(NR^a)R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a, OR^a і SR^a;
 де R^a незалежно вибраний із H і C₁-C₄-алкілу; і R^b незалежно вибраний з H, C₁-C₄-алкілу, C(O)-C₁-C₄-алкілу і S(O)₂-C₁-C₄-алкілу.
 2. Сполука за п. 1, де п дорівнює 0.
 15 3. Сполука за п. 1 або 2, де R² незалежно вибраний із C₁-C₄-алкілу і C₃-C₆-циклоалкілу.
 4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де R³ незалежно вибраний із H, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ і CH₂OC(O)OR¹⁴.
 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R⁴ являє собою H.
 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де R³ і R⁴ разом утворюють групу, незалежно вибрану з C₁-C₂-алкілену, -C(O)- і -C(S)-.
 20 7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де Y¹ являє собою O.
 8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де R⁵ характеризується структурою



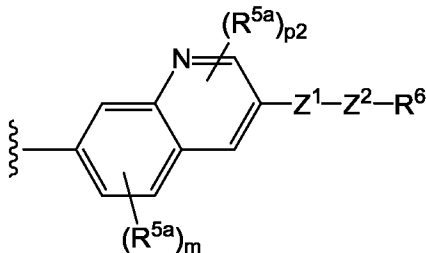
- 25 де один з X¹, X², X³ і X⁴ являє собою атом азоту, й інші три з X¹, X², X³ і X⁴ являють собою атом вуглецю; т незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; р незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 і 4; і q незалежно являє собою ціле число, вибране з 0 і 1.

9. Сполука за п. 8, де q дорівнює 1.
 10. Сполука за п. 9, де R⁵ характеризується структурою:



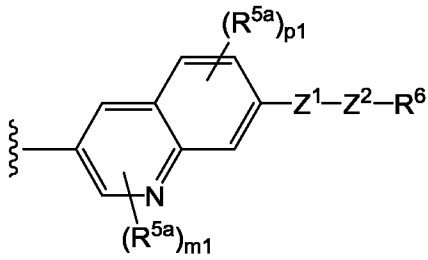
- 30 де один з X¹, X², X³ і X⁴ являє собою атом азоту, й інші три з X¹, X², X³ і X⁴ являють собою атом вуглецю; т незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і p1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3.

11. Сполука за п. 9, де R⁵ характеризується структурою:



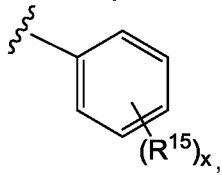
- 35 де т незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і p2 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2.

12. Сполука за п. 9, де R⁵ характеризується структурою:



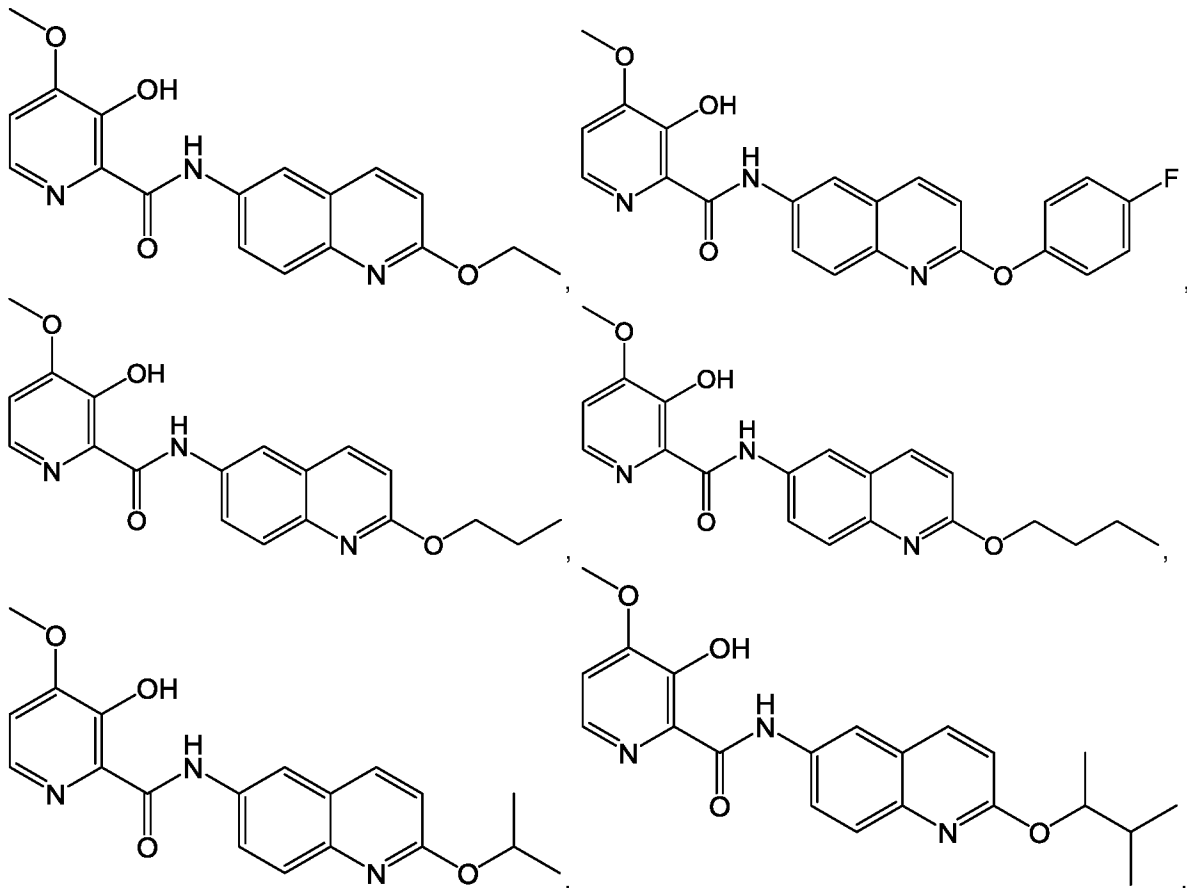
де m_1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; і p_1 незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3.

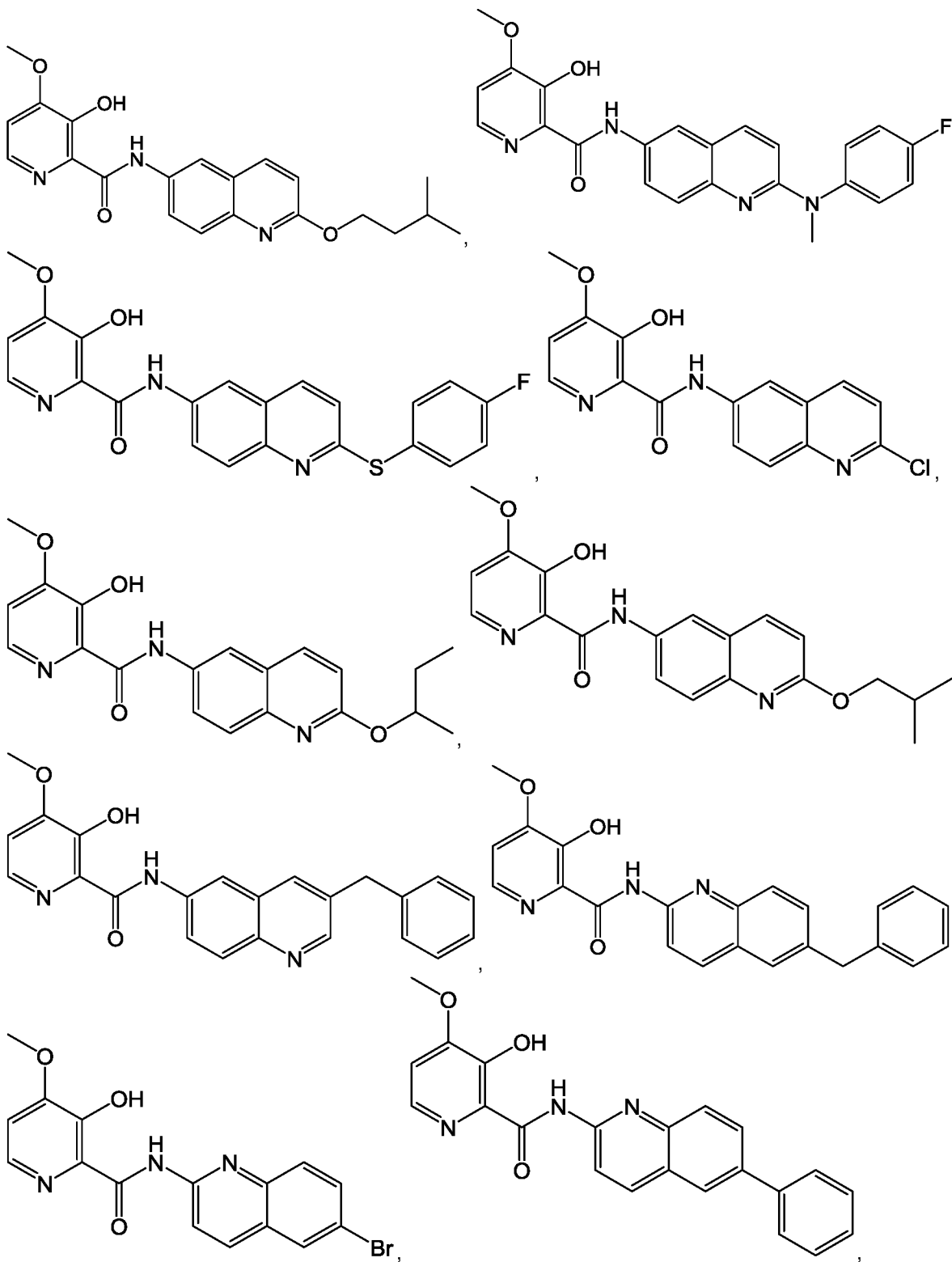
13. Сполука за будь-яким із пп. 9-12, де Z^1 є відсутнім.
 14. Сполука за будь-яким із пп. 9-13, де Z^2 незалежно вибраний з NR^7 , S і O.
 15. Сполука за будь-яким із пп. 9-13, де Z^2 незалежно є відсутнім.
 16. Сполука за будь-яким із пп. 9-13, де Z^2 являє собою CR^8R^9 .
 17. Сполука за будь-яким із пп. 9-14, де R^6 являє собою R^{6a} .
 18. Сполука за п. 17, де R^{6a} характеризується структурою:



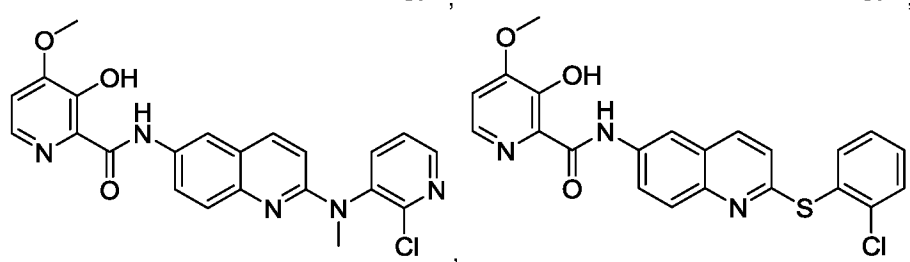
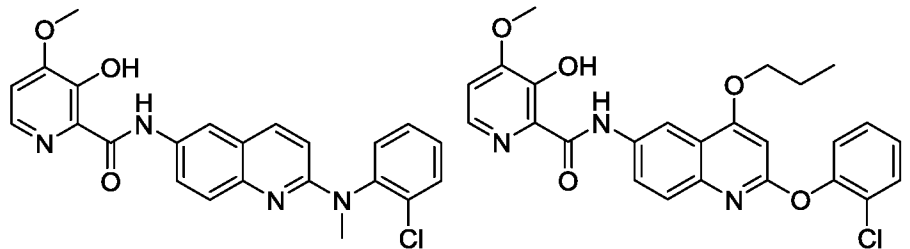
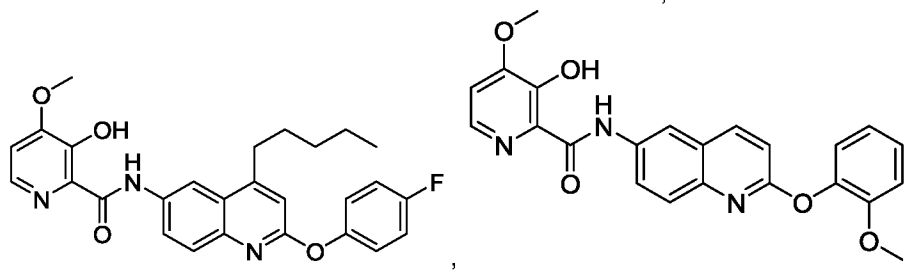
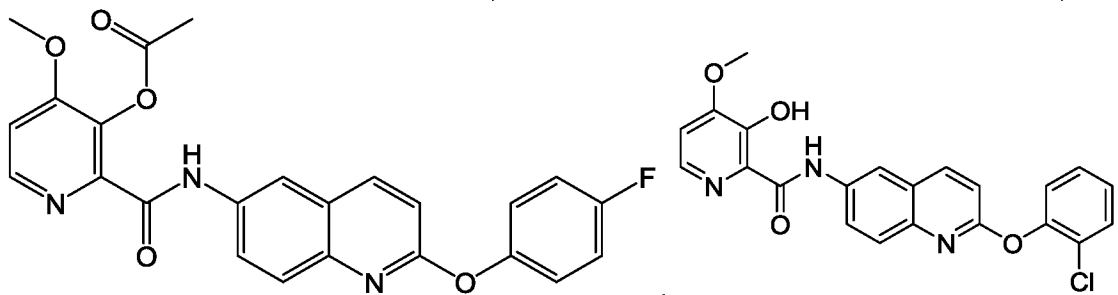
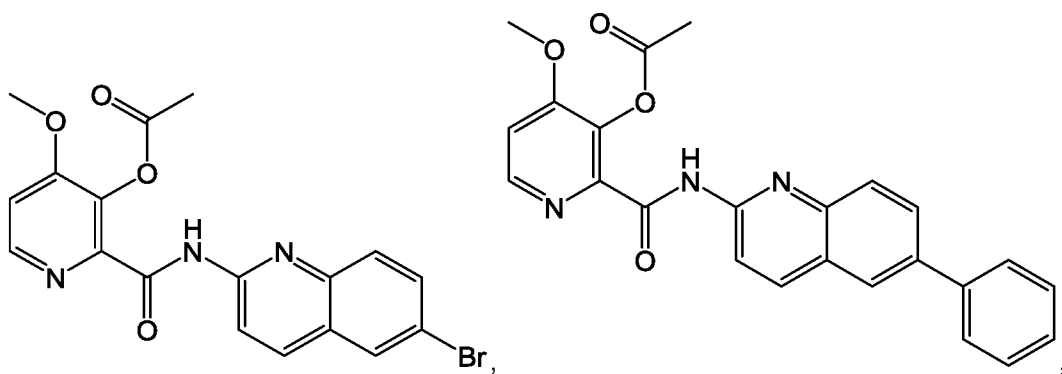
де x являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4 і 5.

19. Сполука за п. 14, де R^6 являє собою C_3 - C_8 -алкіл.
 20. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) вибрана з:

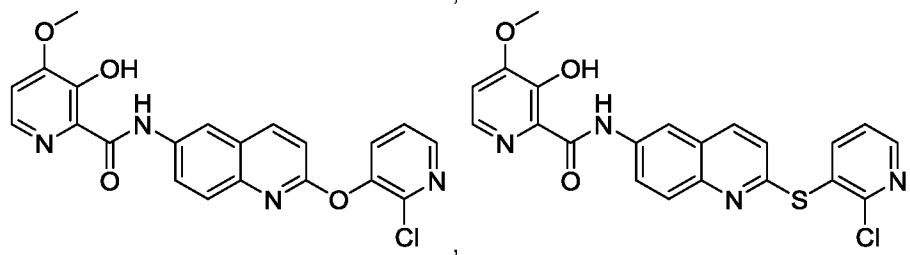


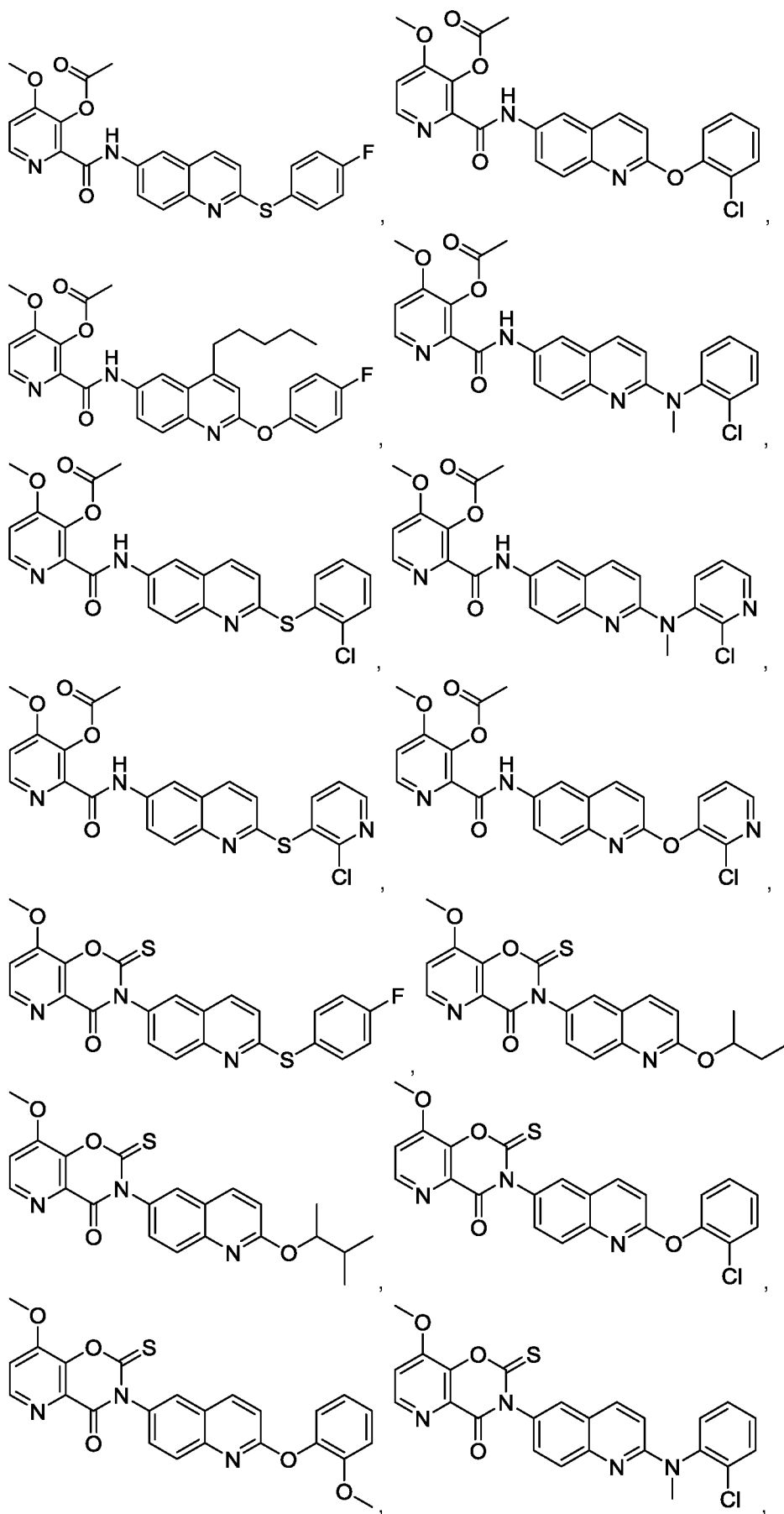


5

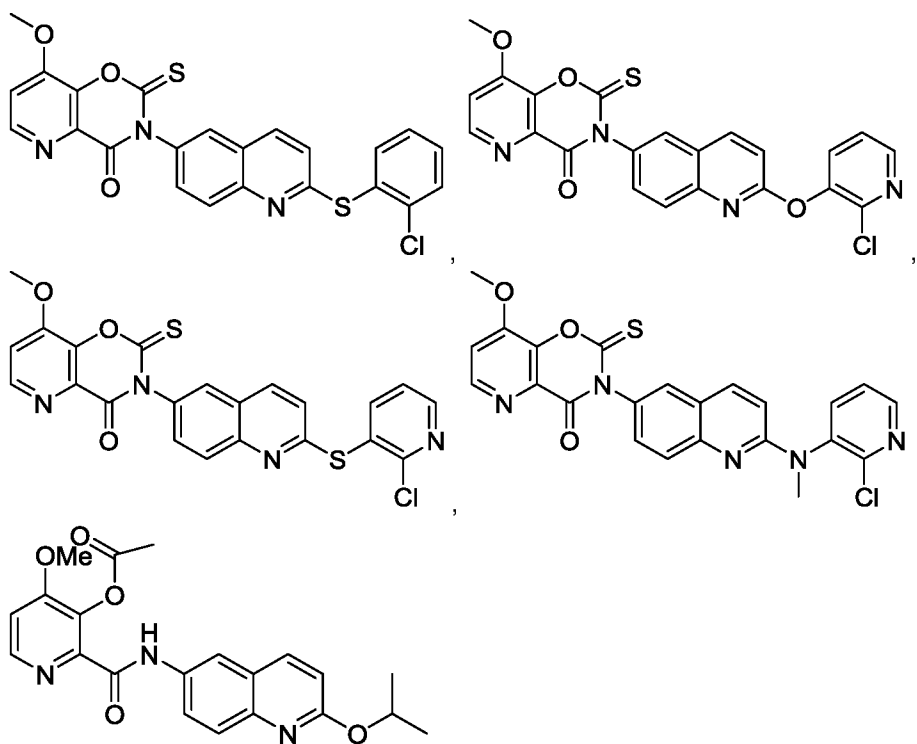


5





5



- 5 21. Спосіб контролю грибкових захворювань, при цьому спосіб включає застосування агрономічно ефективною і, по суті, нефітотоксичною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-20 щодо насіння рослин, рослин або ділянки, на якій, як передбачається, ці рослини будуть рости.
22. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-20 для контролю грибкових захворювань рослин.
- 10 23. Фунгіцидна композиція, що містить ефективну і нефітотоксичну кількість активної сполуки за будь-яким із пп. 1-20.