

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 028844

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.01.31

(51) Int. Cl. A01N 43/40 (2006.01)

(21) Номер заявки
201490134

(22) Дата подачи заявки
2012.06.29

(54) 3-АЛКОКСИ, ТИОАЛКИЛ И АМИНО-4-АМИНО-6-(ЗАМЕЩЕННЫЕ)ПИКОЛИНАТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ГЕРБИЦИДОВ

(31) 61/502,888

(56) US-B1-6297197
US-B2-7314849
US-A1-20110034738
US-A-4288599
US-B2-6784137
US-A-4832729

(32) 2011.06.30

(33) US

(43) 2014.11.28

(86) PCT/US2012/044970

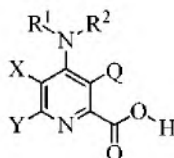
(87) WO 2013/003740 2013.01.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДООУ АГРОСАЙЕНСИЗ ЛЛС (US)

(72) Изобретатель:
Епп Джеффри Б., Лоуе Кристиан
Т., Ренга Джеймс М., Шмитцер
Пол Р., Экельбаргер Джозеф Д.,
Гюнетенспергер Кэтрин А., Сиддолл
Томас Л., Еркес Карла Н., Фишер
Линдси Гейл, Джампистро Натали
Кристин, Кистер Джереми, Рот
Джошуа (US)

(74) Представитель:
Лыгу Т.Н., Кондакова Е.В., Соболев
А.Ю., Угрюмов В.М. (RU)

(57) Изобретение имеет отношение к соединению формулы А



A

Изобретение также обеспечивает гербицидную композицию, содержащую гербицидно эффективное количество соединения формулы А, и способ борьбы с нежелательной растительностью, предусматривающий использование указанного соединения.

B1

028844

028844

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Эта заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 61/502888, поданной 30 июня 2011 г.

Область техники

Настоящее изобретение относится к некоторым 3-алкокси, тиаалкил и amino-4-amino-6-(замещенным)пиколинатам и их производным и применению этих соединений в качестве гербицидов.

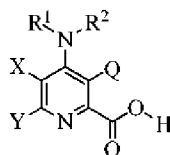
Уровень техники

Ряд пиколиновых кислот и их пестицидные свойства были описаны в данной области техники. В опубликованной заявке на патент США 2005/0176767 описаны 3-замещенные-4-amino-6-замещенные пиколинамиды как ингибиторы интегразы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). В патенте США 6297197 B2 описаны 3-замещенные-4-amino-6-(замещенные)пиколиновые кислоты и их производные и их применение в качестве гербицидов. В заявках на патент JP 2007204458 A и WO 2007020936 A1 описаны соединения, которые применяются в качестве противогрибковых или фунгицидных средств. В патентах США 6784137 B2 и 7314849 B2 описан класс 6-арил-4-aminoпиколиновых кислот и их производные и их использование в качестве гербицидов. В патентах США 7300907 B2 и 7642220 B2 описан класс 2-арил-6-amino-5-алкокси-4-пиримидинкарбоновых кислот и их производные и их применение в качестве гербицидов. В настоящем изобретении было установлено, что 3-алкокси, тиаалкил и amino-4-amino-6-(замещенные)пиколинаты проявляют аналогичную гербицидную активность и селективность.

Сущность изобретения

Некоторые 3-алкокси, тиаалкил и amino-4-amino-6-(замещенные)пиколиновые кислоты и их производные представляют собой гербициды с широким спектром борьбы с различными сорными растениями, в том числе травами, листовыми растениями и осоками.

Настоящее изобретение включает соединение формулы A



A

в которой Q представляет собой C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галоалкокси, SR³ или NR¹R²;

X представляет собой H или галоген;

Y представляет собой F, Cl, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галоалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ галоалкенил, C₃-C₇ циклоалкил, C₃-C₇ галоциклоалкил или Ag;

Ag представляет собой фенильную группу или пиридин, замещенные от одного до четырех заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, формила, C₁-C₆ алкила, C₃-C₇ циклоалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₄ алкоксиалкила, C₂-C₆ алкилкарбонила, C₁-C₆ алкилтио, C₁-C₆ алкилсульфинила, C₁-C₆ алкилсульфонила, C₂-C₄ алкенилокси, C₂-C₄ алкинилокси, C₂-C₄ алкенилтио, C₂-C₄ алкилтио, C₁-C₆ галоалкила, C₃-C₇ галоциклоалкила, C₂-C₆ галоалкенила, C₂-C₆ галоалкинила, C₁-C₆ галоалкокси, C₂-C₄ галоалкоксиалкила, C₂-C₆ галоалкилкарбонила, C₁-C₆ галоалкилтио, C₁-C₆ галоалкилсульфинила, C₁-C₆ галоалкилсульфонила, C₃-C₆ триалкилсилила, C₂-C₄ галоалкенилокси, C₂-C₄ галоалкинилокси, C₂-C₄ галоалкенилтио, C₂-C₄ галоалкилтио, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -CR⁴NOR³, -NH₂, -NR³R⁴, -NR⁴OR³, -NR⁴SO₂R³, -NR⁴C(O)R³, -NR⁴C(O)OR³, -NR⁴C(O)NR³R⁴ или -NCR⁴NR³R⁴;

R¹ и R² независимо представляют собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ ацил;

R³ представляет собой C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галоалкил;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галоалкил;

где указанное соединение, относительно группы карбоновой кислоты формулы A, представляет собой C₁-C₆ алкиловый сложный эфир или бензиловый сложный эфир,

при условии, что (a) Y принимает вышеуказанные значения, когда Q представляет собой SR³ или NR¹R²; (b) Q принимает вышеуказанные значения, когда Y представляет собой Ag и Ag представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный в других положениях заместителями, каждый из которых независимо представляет собой галоген или C₁₋₆ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Q представляет собой C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Q представляет собой SR³ или NR¹R².

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Q представляет собой C₁-C₄ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Q представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X представляет собой H или F.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y представляет собой Ag.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Ag представляет собой пара-замещенный фенил, который необязательно дополнительно замещен в других положениях.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Ag представляет собой пара-замещенный фенил.

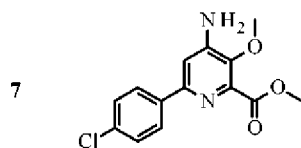
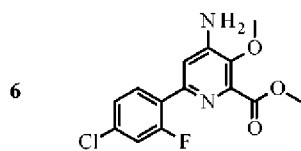
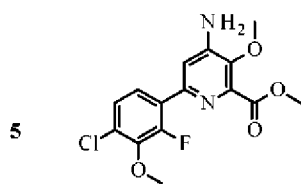
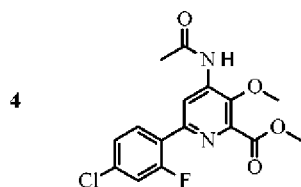
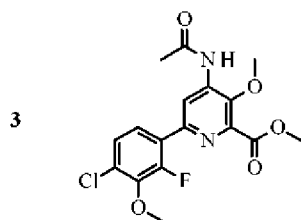
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Ag представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный 1-2 заместителями в других положениях.

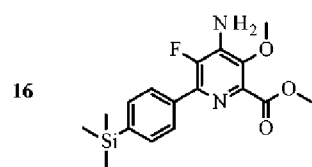
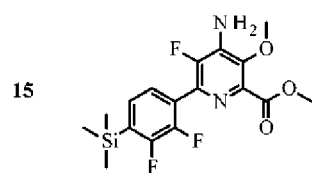
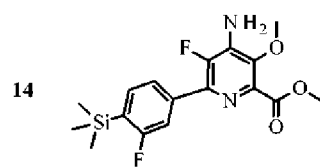
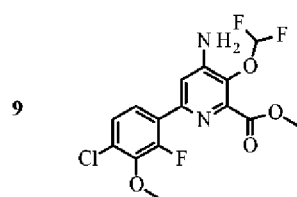
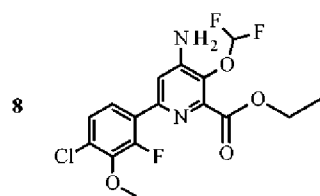
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Ag представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный 3-4 заместителями в других положениях.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Ag представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный в других положениях галогеном или C₁₋₆ алкокси.

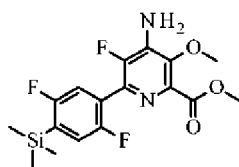
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения а) Q представляет собой метокси, б) X представляет собой H или F, с) Y представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный в других положениях, и d) R¹ и R² независимо представляют собой H.

Настоящее изобретение также включает соединения, выбранные из

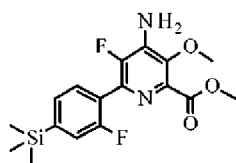




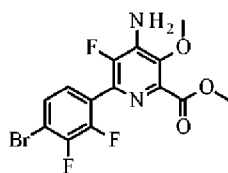
17



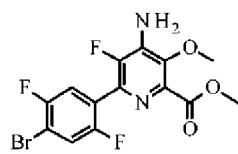
18



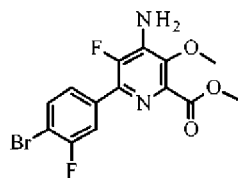
19

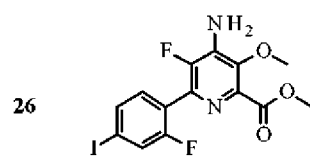
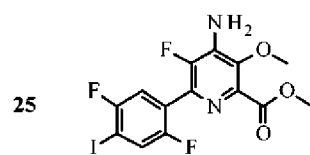
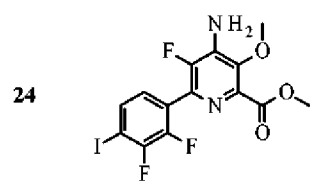
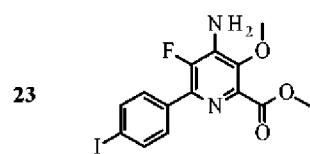
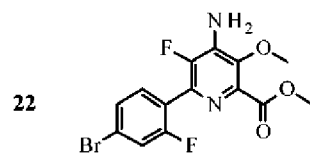


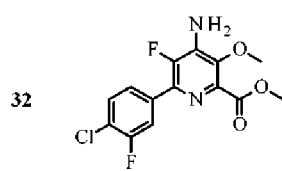
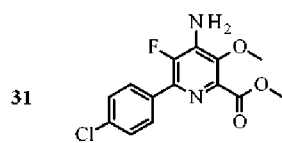
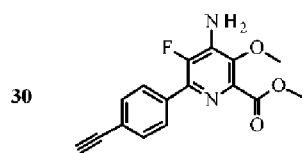
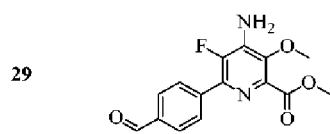
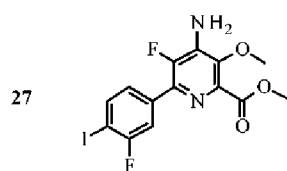
20

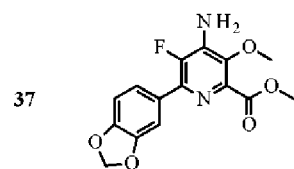
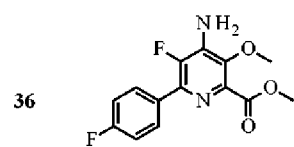
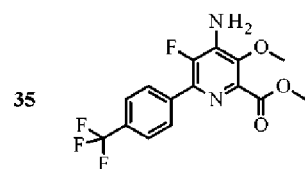
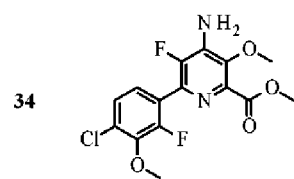
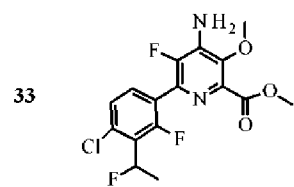


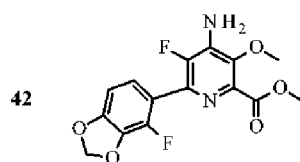
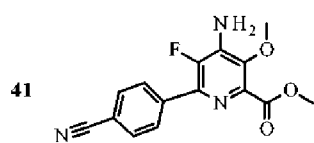
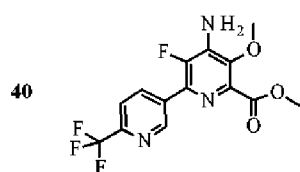
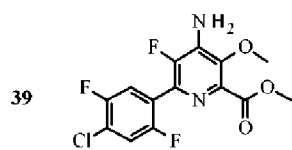
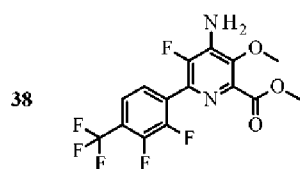
21

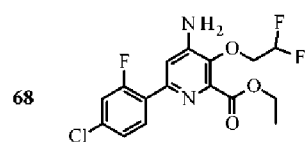
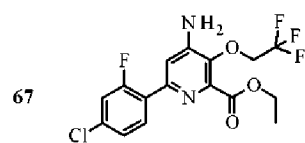
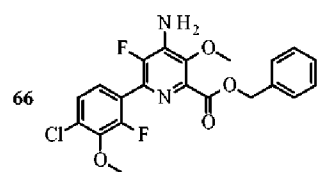
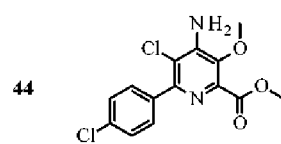
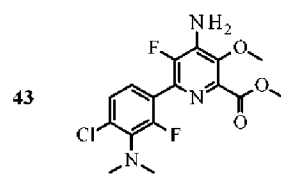


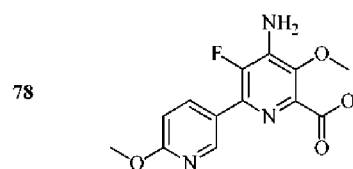
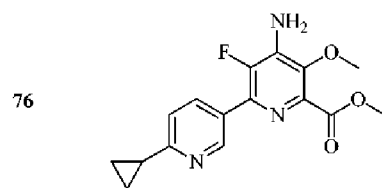
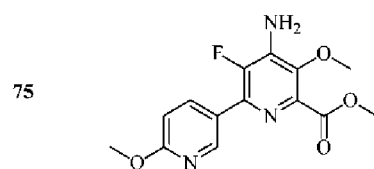
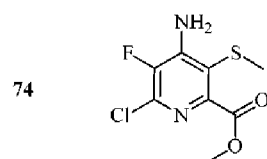
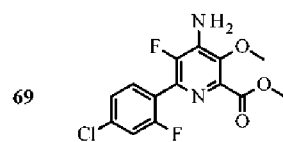


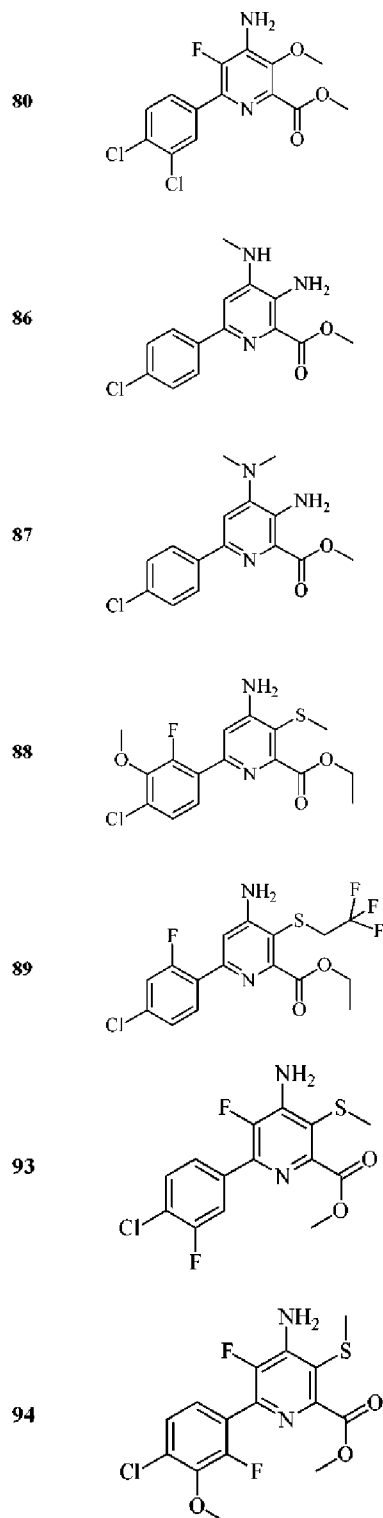








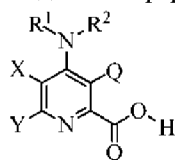




В другом аспекте настоящее изобретение относится к гербицидной композиции, содержащей гербицидно эффективное количество вышеуказанного соединения и сельскохозяйственно приемлемое вспомогательное средство или носитель. Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу борьбы с нежелательной растительностью, включающему контактирование с растительностью или местом ее произрастания или внесение в почву или воду для предотвращения появления нежелательной растительности гербицидно эффективного количества вышеуказанного соединения.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения формулы А



А

в которой Q представляет собой C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галоалкокси, SR³ или NR¹R²;

X представляет собой H или галоген;

Y представляет собой F, Cl, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галоалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ галоалкенил, C₃-C₇ циклоалкил, C₃-C₇ галоциклоалкил или Ag;

Ag представляет собой фенильную группу или пиридин, замещенный одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, формила, C₁-C₆ алкила, C₃-C₇ циклоалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₄ алкоксиалкила, C₂-C₆ алкилкарбонила, C₁-C₆ алкилтио, C₁-C₆ алкилсульфинила, C₁-C₆ алкилсульфонила, C₂-C₄ алкенилокси, C₂-C₄ алкинилокси, C₂-C₄ алкенилтио, C₂-C₄ алкинилтио, C₁-C₆ галоалкила, C₃-C₇ галоциклоалкила, C₂-C₆ галоалкенила, C₂-C₆ галоалкинила, C₁-C₆ галоалкокси, C₂-C₄ галоалкоксиалкила, C₂-C₆ галоалкилкарбонила, C₁-C₆ галоалкилтио, C₁-C₆ галоалкилсульфинила, C₁-C₆ галоалкилсульфонила, C₃-C₆ триалкилсила, C₂-C₄ галоалкенилокси, C₂-C₄ галоалкинилокси, C₂-C₄ галоалкенилтио, C₂-C₄ галоалкинилтио, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -CR⁴NOR³, -NH₂, -NR³R⁴, -NR⁴OR³, -NR⁴SO₂R³, -NR⁴C(O)R³, -NR⁴C(O)OR³, -NR⁴C(O)NR³R⁴ или -NCR⁴NR³R⁴;

R¹ и R² независимо представляют собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ ацил;

R³ представляет собой C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галоалкил и

R⁴ представляет собой H, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галоалкил;

и приемлемые в сельском хозяйстве производные карбоксикислотной группы пиколиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой C₁-C₄ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой метокси.

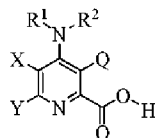
В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой NH₂.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой H или F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой Ag. В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой пара-замещенный фенил с другими или без других заместителей. В отдельных вариантах осуществления пара-замещенный фенил не имеет никаких других заместителей. В отдельных вариантах осуществления пара-замещенный фенил имеет одного другого заместителя. В отдельных вариантах осуществления пара-замещенный фенил имеет двух других заместителей. В отдельных вариантах осуществления пара-замещенный фенил имеет трех других заместителей. В отдельных вариантах осуществления пара-замещенный фенил имеет четырех других заместителей. В некоторых вариантах осуществления другой заместитель(и) представляет собой галоген или C₁₋₆ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой метокси или F, Y представляет собой Ag, Ag представляет собой пара-замещенный фенил с другими или без других заместителей и R¹ и R² представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы А представляет собой соединение формулы I



I

в которой Q представляет собой C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галоалкокси;

X представляет собой H или галоген;

Y представляет собой F, Cl, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галоалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ галоалкенил, C₃-C₇ циклоалкил, C₃-C₇ галоциклоалкил или Ag;

Ag представляет собой фенильную группу или пиридин, замещенный одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, формила, C₁-C₆ алкила, C₃-C₇ циклоалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₄ алкоксиалкила, C₂-C₆ алкилкарбонила, C₁-C₆ алкилтио, C₁-C₆ алкилсульфинила, C₁-C₆ алкилсульфонила, C₂-C₄ алкенилокси, C₂-C₄ алкинилокси, C₂-C₄ алкенилтио, C₂-C₄ алкинилтио, C₁-C₆ галоалкила, C₃-C₇ галоциклоалкила, C₂-C₆ галоалкенила, C₂-C₆ галоалкинила, C₁-C₆ галоалкокси, C₂-C₄ галоалкоксиалкила, C₂-C₆ галоалкилкарбонила, C₁-C₆ галоалкилтио, C₁-C₆ галоалкилсульфинила, C₁-C₆ галоалкилсульфонила, C₃-C₆ триалкилсила, C₂-C₄ галоалкенилокси, C₂-C₄ галоалкинилокси, C₂-C₄ галоалкенилтио, C₂-C₄ галоалкинилтио, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O-,

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CR}^4\text{NOR}^3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ или $-\text{NCR}^4\text{NR}^3\text{R}^4$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой H , C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 ацил;

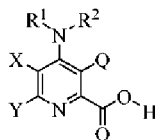
R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галоалкил;

R^4 представляет собой H , C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галоалкил;

и приемлемые в сельском хозяйстве производные карбоксикислотной группы пиколиновой кислоты.

Предпочтительные соединения формулы А и формулы I независимо включают соединения, в которых Q представляет собой метокси, X представляет собой H или F , Y представляет собой Ar , Ar представляет собой пара-замещенный фенил с другими или без других заместителей и R^1 и R^2 представляют собой H .

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы А представляют собой соединения формулы I*



I*

в которой Q представляет собой SR^3 или NR_1R_2 ;

X представляет собой H или галоген;

Y представляет собой F , Cl , C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 галоалкенил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_3 - C_7 галоциклоалкил или Ar ;

Ar представляет собой фенильную группу или пиридин, замещенный одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, формила, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_4 алкоксиалкила, C_2 - C_6 алкилкарбонила, C_1 - C_6 алкилтио, C_1 - C_6 алкилсульфинила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, C_2 - C_4 алкенилокси, C_2 - C_4 алкинилокси, C_2 - C_4 алкенилтио, C_2 - C_4 алкинилтио, C_1 - C_6 галоалкила, C_3 - C_7 галоциклоалкила, C_2 - C_6 галоалкенила, C_2 - C_6 галоалкинила, C_1 - C_6 галоалкокси, C_2 - C_4 галоалкоксиалкила, C_2 - C_6 галоалкилкарбонила, C_1 - C_6 галоалкилтио, C_1 - C_6 галоалкилсульфинила, C_1 - C_6 галоалкилсульфонила, C_3 - C_6 триалкилсилила, C_2 - C_4 галоалкенилокси, C_2 - C_4 галоалкинилокси, C_2 - C_4 галоалкенилтио, C_2 - C_4 галоалкинилтио, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CR}^4\text{NOR}^3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ или $-\text{NCR}^4\text{NR}^3\text{R}^4$;

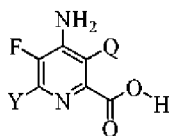
R^1 и R^2 независимо представляют собой H , C_1 - C_6 алкил, или C_1 - C_6 ацил;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галоалкил;

R^4 представляет собой H , C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галоалкил;

и приемлемые в сельском хозяйстве производные карбоксикислотной группы пиколиновой кислоты.

В настоящем описании также описаны соединения формулы II



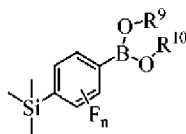
II

в которой Q представляет собой H или I;

Y представляет собой фенильную группу, замещенную одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галоалкила;

C_1 - C_{12} сложные эфиры карбоксикислотной группы пиколиновой кислоты.

В настоящем описании также описаны соединения формулы III

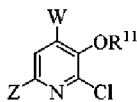


III

в которой n представляет собой 1 или 2;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил или R^9 и R^{10} , взятые вместе, представляют собой этиленовый ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) или пропиленовый ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) мостик, необязательно замещенный 1-4 метильными группами.

В настоящем описании также описаны соединения формулы IV



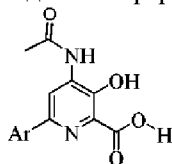
IV

в которой W представляет собой Br или NH₂;

Z представляет собой Br или фенильную группу, замещенную одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галоалкила;

R¹¹ представляет собой H или -CHF₂.

В настоящем описании также описаны соединения формулы V



V

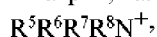
в которой Ar представляет собой фенильную группу, замещенную одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галоалкила; и

C₁-C₁₂ сложные эфиры карбоксильной группы пиколиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления эти соединения характеризуются наличием группы карбоновой кислоты или ее производного в 2-положении; алкокси, галоалкокси, тиоалкил, amino или amino-алкильной группы в 3-положении; amino или замещенной aminoгруппы в 4-положении; и заместителя, предпочтительно моно-, ди-, три- или тетра-замещенной фенильной или пиридинной группы, в 6-положении пиридинового кольца.

Соединения, в которых метокси находится в 3-положении пиридинового кольца, обычно более предпочтительны. Предпочтительные замещенные арильные группы включают пара-замещенный фенил с другими или без других заместителей.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, карбоновые кислоты формулы A, как полагают, являются соединениями, которые действительно уничтожают или сдерживают рост нежелательной растительности и являются, как правило, предпочтительными. Аналоги этих соединений, в которых кислотная группа пиколиновой кислоты образует производное в форме связанного заместителя, который может трансформироваться внутри растений или окружающей среды в кислотную группу, обладают, по существу, таким же гербицидным эффектом и находятся в пределах объема настоящего изобретения. Таким образом, выражение "приемлемое в сельском хозяйстве производное", используемое для описания функциональности карбоновой кислоты в 2-положении, относится к любой соли, сложному эфиру ацилгидразиду, имидату, тиоимидату, амидину, амиду, сложному ортоэфиру, ацилцианиду, ацилгалогениду, сложному тиоэфиру, сложному эфиру тионистой кислоты, сложному эфиру дитиола, нитрилу или любому другому производному кислоты, хорошо известному в данной области техники, которое (а) не оказывает существенного влияния на гербицидную активность активного ингредиента, например 3-алкокси, тиоалкил и amino-4-amino-6-(замещенных) пиколиновых кислот, описанных здесь, и (в) может гидролизаться, окисляться или метаболизироваться в растениях или в почве до пиколиновой кислоты формулы A, которая, в зависимости от pH, находится в диссоциированной или недиссоциированной форме. Предпочтительные сельскохозяйственно приемлемые производные карбоновой кислоты представляют собой приемлемые в сельском хозяйстве соли, эфиры и амиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения приемлемым в сельском хозяйстве производным является сложный C₁₋₈ алкиловый эфир или сложный C₆₋₁₂ арилалкиловый эфир, например сложный бензиловый эфир. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных или щелочно-земельных металлов, и соли, полученные из аммиака и аминов. Предпочтительные катионы включают катионы натрия, калия, магния и аммония формулы



в которой R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸, каждый независимо, представляют собой водород или C₁-C₁₂ алкил, C₃-C₁₂ алкенил или C₃-C₁₂ алкинил, каждый из которых, необязательно, замещен одним или более гидрокси, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкилтио или фенильной группами, при условии, что R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ являются пространственно совместимыми. Кроме того, любые два из R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ вместе могут представлять собой алифатический бифункциональный фрагмент, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода и до двух атомов кислорода или серы. Соли описанных здесь соединений могут быть получены путем обработки соединения гидроксидом металла, таким как гидроксид натрия, амином, таким как аммиак, три-метиламин, диэтанолламин, 2-метилтиопропиламин, бисаллиламин, 2-бутоксидэтиламин, морфолин, циклододэциламин или бензиламин, или гидроксидом тетраалкиламмония, таким как гидроксид тетраметиламмония или гидроксид холина. Соли аминов часто являются предпочтительными формами соедине-

ний, описанных здесь, поскольку они являются водорастворимыми и подходят для приготовления желательных гербицидных композиций на водной основе.

Подходящие сложные эфиры включают эфиры, полученные из C_1 - C_{12} алкил, C_3 - C_{12} алкенил, C_3 - C_{12} алкинил или C_7 - C_{10} арил замещенных алкиловых спиртов, таких как метиловый спирт, изопропиловый спирт, 1-бутанол, 2-этилгексанол, бутоксиэтанол, метоксипропанол, аллиловый спирт, пропаргиловый спирт, циклогексанол или незамещенные или замещенные бензиловые спирты. Бензиловые спирты могут быть замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила или C_1 - C_4 алкокси. Сложные эфиры могут быть получены путем связывания пиколиновых кислот со спиртом с использованием любого количества подходящих активирующих агентов, таких как агенты, которые используются для пептидных связываний, такие как дициклогексилкарбодимид (DCC) или карбонил-диимидазол (CDI); посредством реакции пиколиновых кислот с алкилирующими агентами, такими как алкила галиды или алкилсульфонаты в присутствии основания, такого как триэтиламин или карбонат лития; посредством реакции соответствующего хлорангидрида пиколиновой кислоты формулы А с соответствующим спиртом; посредством реакции соответствующей пиколиновой кислоты формулы А с соответствующим спиртом в присутствии кислотного катализатора или посредством перэтерификации.

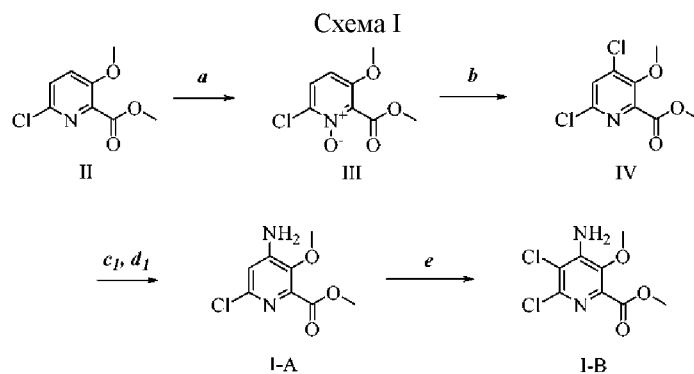
Подходящие амиды включают амиды, полученные из аммиака или C_1 - C_{12} алкил, C_3 - C_{12} алкенил или C_3 - C_{12} алкинил моно- или ди-замещенных аминов, таких как, но не ограничиваясь ими, диметиламин, диэтанолламин, 2-метилтиопропиламин, бисалиламин, 2-бутоксиэтиламин, циклододециламин, бензиламин или циклических или ароматических аминов с дополнительными или без дополнительных гетероатомов, таких как, но не ограничиваясь ими, азиридин, азетидин, пирролидин, пиррол, имидазол, тетразол или морфолин, замещенных или незамещенных. Амиды могут быть получены с помощью реакции соответствующего хлорангидрида пиколиновой кислоты, смешанного ангидрида или сложного эфира карбоновой кислоты формулы А с аммиаком или соответствующим амином.

Термины "алкил", "арилзамещенный алкил", "алкенил" и "алкинил", а также производные термины, такие как "алкокси", "ацил", "алкилтио" и "алкилсульфонил", используемые здесь, включают в свои пределы неразветвленную цепь, разветвленную цепь и циклические фрагменты, незамещенные или замещенные. Термины "алкенил" и "алкинил" предназначены для включения одной или нескольких ненасыщенных связей.

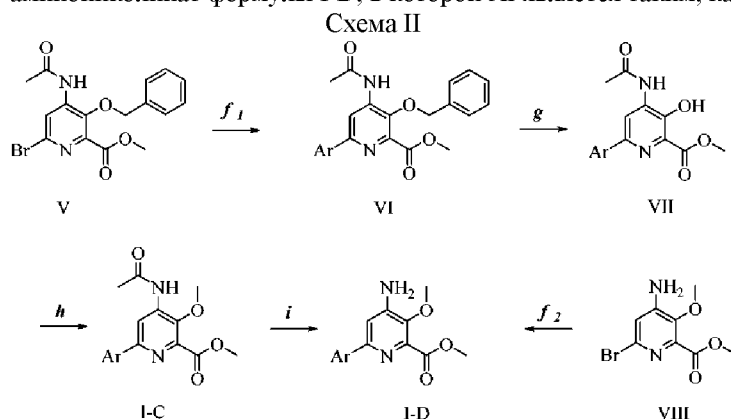
Термин "арил", а также производные термины, такие как "арилокси", относятся к фенильной группе или пиридиновой группе, замещенной одним-четырьмя заместителями, выбранными из галогена, нитро, циано, формила, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_4 алкоксиалкила, C_2 - C_6 алкилкарбонила, C_1 - C_6 алкилтио, C_1 - C_6 алкилсульфинила, C_1 - C_6 алкилсульфонила, C_2 - C_4 алкенилокси, C_2 - C_4 алкинилокси, C_2 - C_4 алкенилтио, C_2 - C_4 алкинилтио, C_1 - C_6 галоалкила, C_3 - C_7 галоциклоалкила, C_2 - C_6 галоалкенила, C_2 - C_6 галоалкинила, C_1 - C_6 галоалкокси, C_2 - C_4 галоалкоксиалкила, C_2 - C_6 галоалкилкарбонила, C_1 - C_6 галоалкилтио, C_1 - C_6 галоалкилсульфинила, C_1 - C_6 галоалкилсульфонила, C_3 - C_6 триалкилсилила, C_2 - C_4 галоалкенилокси, C_2 - C_4 галоалкинилокси, C_2 - C_4 галоалкенилтио, C_2 - C_4 галоалкинилтио, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-CR^4NOR^3$, $-NH_2$, $-NR^3R^4$, $-NR^4OR^3$, $-NR^4SO_2R^3$, $-NR^4C(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)NR^3R^4$ или $-NCR^4NR^3R^4$.

Если специально не ограничено иным образом, термин "галоген", включая производные термины, такие как "гало", относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термины "галоалкил" и "галоалкокси" относятся к алкильной и алкокси группам, замещенным атомами галогена от 1 до максимально возможного их числа. Соединения формулы А, например I и I*, могут быть получены с использованием хорошо известных химических процедур. Необходимые исходные материалы являются коммерчески доступными или легко могут быть синтезированы с использованием стандартных процедур.

3-Алкокси-4-амино-6-(замещенные)пиколинаты формулы А, например I и I*, могут быть получены рядом способов. 3-Метоксипиколилат формулы II может быть окислен до соответствующего пиридин-N-оксида формулы III, как на стадии а схемы I, с использованием комплекса мочевины-пероксид водорода и трифторуксусного ангидрида в инертном растворителе, таком как дихлорметан при температуре от 0 до 20°C. Хлорирование пиридин-N-оксида формулы III может быть выполнено с использованием оксихлорида фосфора при температуре от 70 до 100°C, как на стадии b схемы I, для получения смеси 1:1 5,6- и 4,6-дихлор-3-метоксипиколинатов, которая после хроматографии дает 4,6-дихлоропиколилат формулы IV. На стадии c₁ 4-хлоргруппа может быть замещена азидом натрия в полярном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF) при 50°C. Полученное 4-азидо соединение может быть восстановлено боргидридом натрия в полярном протонном растворителе, таком как метиловый спирт, с получением 4-аминопиколината формулы I-A, как на стадии d₁ схемы I. Дальнейшее хлорирование 4-аминопиколината формулы I-A может быть выполнено с использованием сульфурилхлорида в полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, как на стадии e схемы I, с получением 5,6-дихлоропиколината формулы I-B.



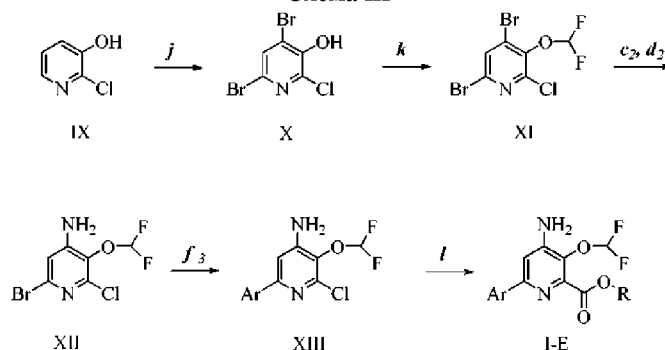
На стадии f_1 схемы II 6-бромпиридинат формулы V (синтезированный согласно методикам, приведенным в Kong, L.C.C. et al. WO 2005042524 (2005)) может быть преобразован в 6-арилпиридинат формулы VI, где Ar имеет указанное ранее определение, посредством реакции сочетания Сузуки с бороновой кислотой или сложным эфиром в присутствии катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, фторида цезия, и смеси полярного протонного растворителя, такой как 1,2-диметоксизтан-вода, при температуре 100°C в микроволновом реакторе. Бензильная группа может быть удалена из соединения формулы VI посредством гидрогенолиза под действием газообразного водорода в присутствии катализатора, такого как гидроксид палладия-на-угле, в полярном протонном растворителе, таком как этиловый спирт, чтобы обеспечить 3-гидроксипиридинат формулы VII, в которой Ar является таким, как определено ранее, как на стадии g схемы II. На стадии h 3-гидроксигруппа может быть преобразована посредством реакции с трифенилфосфином и диэтил азодикарбоксилатом в полярном протонном растворителе, таком как метиловый спирт, чтобы получить 3-метоксипиридинат формулы I-C, в которой Ar является таким, как определено ранее. Удаление 4-ацетил защитной группы из соединения формулы I-C может быть достигнуто путем реакции с ацетилхлоридом в полярном протонном растворителе, таком как метиловый спирт, с получением 4-аминопиперидината формулы I-D, в которой Ar является таким, как определено ранее. 4-Аминопиперидинат формулы I-D также может быть получен, начиная от 6-бромпиридината, который может быть синтезирован, согласно данным, приведенным Fields, S.C. et al. патент США 6297197 B1, 2 октября 2001 г. На стадии f_2 схемы II реакция сочетания Сузуки 6-бромпиридината формулы VIII с бороновой кислотой или сложным эфиром в присутствии катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, фторида цезия и смеси полярного протонного растворителя, такой как 1,2-диметоксизтан-вода, при температуре 110°C в микроволновой печи обеспечивает 4-аминопиперидинат формулы I-D, в которой Ar является таким, как определено ранее.



На стадии j схемы III, 2-хлорпиридин-3-ол формулы IX может быть бромирован бромирующим реагентом, таким как N-бромсукцинимид, в полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, с получением 4,6-дибромпиридин-3-ола формулы X. 4,6-дибромпиридин-3-ол формулы X может быть преобразован в 3-дифторметокси-4,6-дибромпиридин формулы XI посредством реакции с 2-хлор-2,2-дифтор-1-фенилэтанолом в присутствии полярного апротонного растворителя, такого как ацетонитрил, при температуре 100°C в микроволновом реакторе, как на стадии k. На этапах c_2 и d_2 схемы III 4-бром группа в соединении формулы XI может быть замещена азидом натрия в полярном апротонном растворителе, таком как DMF, при температуре 65°C. Полученное 4-азидо соединение может быть восстановлено боргидридом натрия в полярном протонном растворителе, таком как метиловый спирт, с получением 4-амино-6-бромпиридина формулы XII. 4-амино-6-бромпиридин формулы XII может быть преобразован в 6-арилпиридин формулы XIII, в которой Ar является таким, как определено ранее, с помощью реакции сочетания Сузуки с бороновой кислотой или сложным эфиром в присутствии катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, фторида цезия и смеси полярного протонного раство-

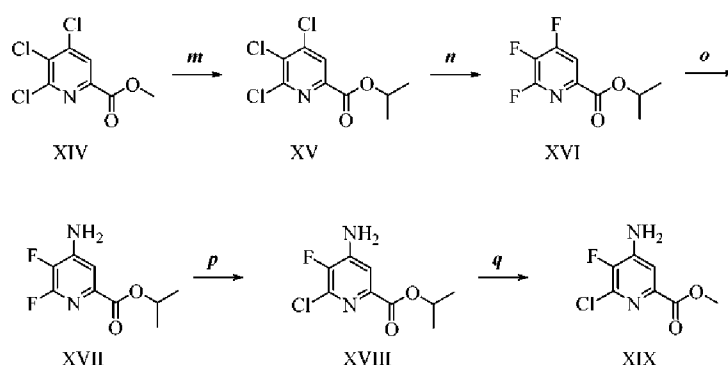
рителя, такой как 1,2-диметоксиэтан-вода, при температуре 110°C в микроволновом реакторе, как на стадии f_3 схемы III. На стадии 1,6-арилпирдин формулы XIII может быть подвергнут взаимодействию с монооксидом углерода в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и триэтиламина в полярном протонном растворителе, таком как этиловый спирт, при температуре 105°C в бомбовом реакторе, чтобы получить 6-арилпиколинат формулы I-E, в которой Ar является таким, как определено ранее.

Схема III



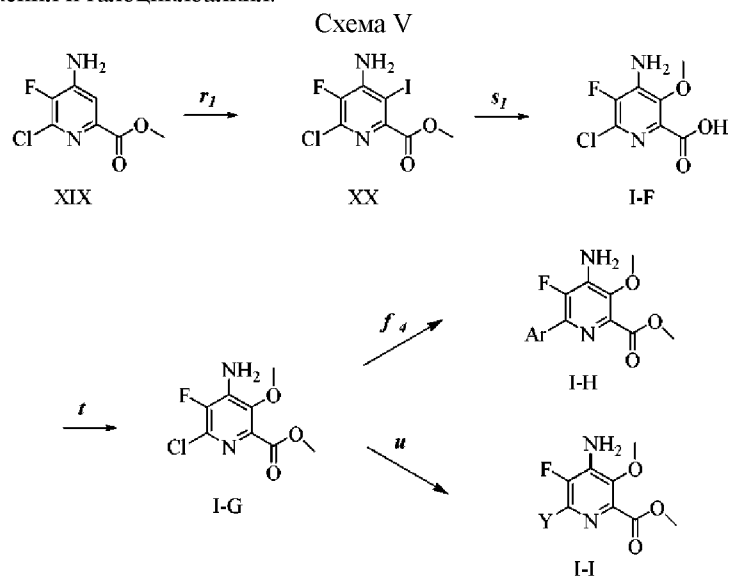
На стадии m схемы IV 4,5,6-трихлорпиколинат формулы XIV может быть преобразован в соответствующий изопропиловый эфир формулы XV посредством реакции с изопропиловым спиртом и концентрированной серной кислотой при температуре флегмы при условиях Дина-Старка. Изопропиловый эфир формулы XV может быть подвергнут реакции с источником ионов фтора, таким как фторид цезия, в полярном апротонном растворителе, таком как диметилсульфоксид, при температуре 80°C при условиях Дина-Старка, чтобы получить изопропил-4,5,6-трифторпиколинат формулы XVI, как на стадии n схемы IV. На стадии o изопропил-4,5,6-трифторпиколинат формулы XVI может быть аминирован источником азота, таким как аммиак, в полярном апротонном растворителе, таком как диметилсульфоксид, с получением 4-амино-5,6-дифторпиколината формулы XVII. Заместитель фтор в 6-положении 4-амино-5,6-дифторпиколината формулы XVII может быть заменен на хлор путем обработки источником хлора, таким как хлорид водорода в диоксане, в реакторе Парра при температуре 100°C, с получением 4-амино-5-фтор-6-хлорпиколината формулы XVIII, как на стадии p в схеме IV. На стадии q 4-амино-5-фтор-6-хлорпиколинат формулы XVIII подвергается переэтерификации до соответствующего сложного метилового эфира формулы XIX посредством реакции с титан(IV) изопропоксидом в метиловом спирте при температуре флегмы.

Схема IV

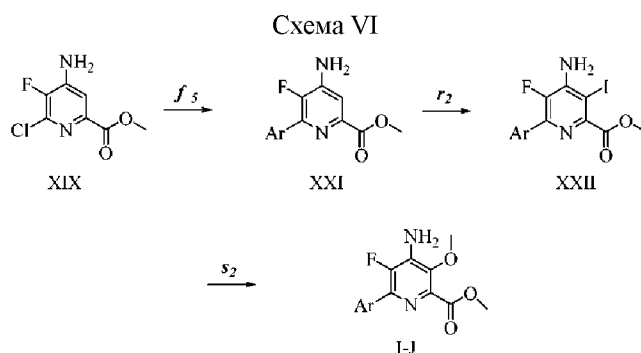


На стадии g_1 схемы V, 4-амино-5-фтор-6-хлорпиколинат формулы XIX может быть преобразован в 3-йод-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколинат формулы XX с помощью реакции с йодирующими реагентами, такими как йодная кислота и йод, в полярном протонном растворителе, таком как метиловый спирт, при температуре флегмы. 3-йод-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколинат формулы XX может быть обработан карбонатом цезия и каталитическим количеством как меди(I) йодида, так и 1,10-фенантролина в присутствии полярного протонного растворителя, такого как метиловый спирт, при температуре 65°C, чтобы получить 3-метокси-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколиновую кислоту формулы I-F, как на стадии s_1 схемы V. Полученная пиколиновая кислота формулы I-F может быть преобразована в 3-метокси-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколинат формулы I-G с использованием стандартных условий этерификации, как, например, путем обработки хлоридом водорода (газ) и метиловым спиртом при температуре 50°C. На стадии f_4 схемы V реакция сочетания Сузуки 3-метокси-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколината формулы I-G с бороновой кислотой или сложным эфиром в присутствии катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, фторида калия и полярного протонного растворителя, такого как смесь ацетонитрил-вода, при температуре 110°C в микроволновой печи обеспечивает 6-арилпиколинат формулы I-H, в которой Ar является таким, как определено ранее. На стадии u схемы V

реакция сочетания Стилла 3-метокси-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколлината формулы I-G с оловом, таким как трибутил(винил)станнан, в присутствии катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, в инертном растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан, при температуре 120°C в микроволновом реакторе дает 6-(замещенный)пиколинат формулы I-I, в которой Y представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, галоалкенил и галоциклоалкил.

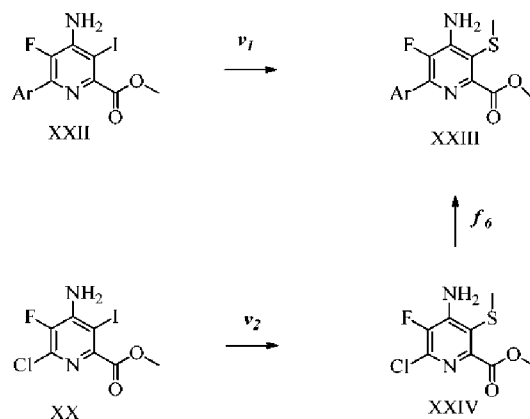


На стадии f_5 схемы VI реакция сочетания Сузуки 3-метокси-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколлината формулы XIX с бороновой кислотой или сложным эфиром в присутствии катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, фторида калия и смеси полярного протонного растворителя, такой как ацетонитрил-вода, при температуре 115°C в микроволновом реакторе обеспечивает 6-арилпиколинат формулы XXI, в которой Ar является таким, как определено ранее. На стадии r_2 схемы VI 6-арилпиколинат формулы XXI может быть преобразован в 3-йод-6-арилпиколинат формулы XXII посредством реакции йодирования с такими реагентами, как йодная кислота и йод, в полярном протонном растворителе, таком как метилвый спирт, при температуре флегмы. 3-Йод-6-арилпиколинат формулы XXII может быть обработан карбонатом цезия и каталитическим количеством как йодида меди(I), так и 1,10-фенантролина в присутствии полярного протонного растворителя, такого как метиловый спирт, при температуре 70°C, чтобы обеспечить 3-метокси-6-арилпиколиновую кислоту формулы I-J, как на стадии s_2 схемы VI.



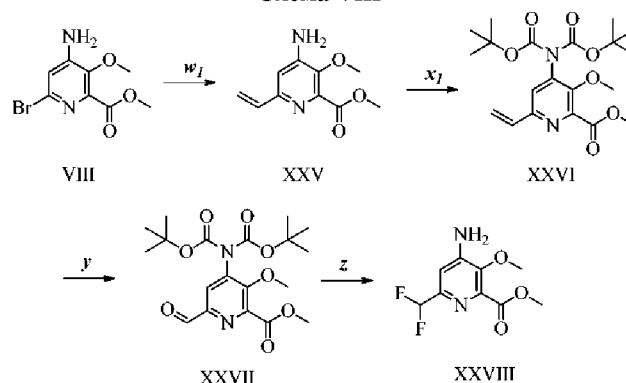
На стадии v_1 схемы VII 3-йод-4-амино-5-фтор-6-арилпиколинат формулы XXII может быть связан с трибутилметилтиостаннаном с использованием палладиевого катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид в полярном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре 100°C, чтобы обеспечить 3-метилтио-4-амино-5-фтор-6-арилпиколилаты формулы XXIII, в которой Ar является таким, как определено ранее. В качестве альтернативы, на стадии V2 схемы VII 3-йод-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколинат формулы XX может быть соединен с трибутилметилтиостаннаном с использованием палладиевого катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид, в полярном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре 100°C, чтобы обеспечить 3-метилтио-4-амино-5-фтор-6-хлорпиколинат формулы XXIV. На стадии f_6 схемы VII соединения формулы XXIV могут взаимодействовать с бороновой кислотой или сложным эфиром в присутствии катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, фторидом калия и смесью полярного протонного растворителя, такой как ацетонитрил-вода, при температуре 115°C в микроволновом реакторе, чтобы обеспечить соединения формулы XXIII.

Схема VII



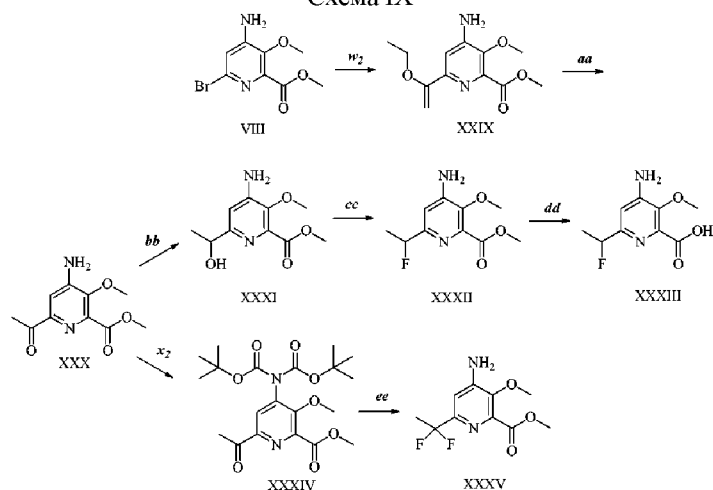
На стадии w_1 схемы VIII известный метил 4-амино-6-бром-3-метоксипиколинат формулы VIII (полученный, как описано у Fields, S.C. et al. WO 2001051468) может быть преобразован в 6-винилпиколинат формулы XXV посредством реакции Стилла с использованием винилтрибутилолова и палладиевого катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, в растворителе, таком как дихлорэтан. На стадии x_1 аминогруппа может быть защищена как группа бис-(трет-бутилкарбамат) в 6-винил пиколините формулы XXVI в присутствии каталитического количества 4-(диметиламино)-пиридина в растворителе, таком как дихлорэтан. На стадии y винильная группа может быть преобразована в альдегидную группу посредством озонлиза в растворителе, таком как дихлорметан, и в присутствии восстанавливающего агента, такого как трифенилфосфин, с получением 6-формилпиколината формулы XXVII. На стадии z 6-(дифторметил)пиколинат формулы XXVIII может быть получен посредством одnoreакторной двухэтапной последовательности реакций, используя сначала бис-(2-метоксиэтил) аминосернистый трифторид (дезоксо-фтор) для преобразования альдегидной группы в дифторметильную группу в растворителе, таком как дихлорметан, и последующее снятие защиты карбаматных групп, используя трифторуксусную кислоту.

Схема VIII



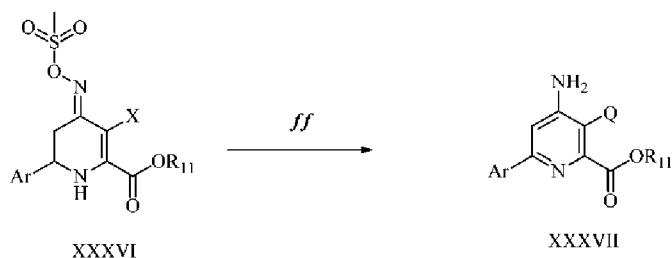
На стадии w_2 схемы IX метил 4-амино-6-бром-3-метоксипиколинат формулы VIII может быть преобразован в 6-(1-этоксивинил)пиколинат формулы XXIX посредством реакции Стилла с использованием (1-этоксивинил)трибутилолова и палладиевого катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, в растворителе, таком как дихлорэтан. На стадии aa 6-ацетилпиколинат формулы XXX может быть получен путем обработки 6-(1-этоксивинил)пиколината формулы XXIX 2н. водным раствором соляной кислоты в растворителе, таком как тетрагидрофуран. На стадии bb кетонная группа может быть восстановлена до спиртовой группы в (1-гидроксиэтил)пиколините формулы XXXI, с помощью восстанавливающего агента, такого как боргидрид натрия, в растворителе, таком как метанол. На стадии cc фторгруппа в 6-(1-фторэтил)пиколините формулы XXXII может быть введена с помощью дезоксо-фтора в растворителе, таком как дихлорметан. 6-(1-фторэтил)пиколиновая кислота формулы XXXIII может быть получена посредством дезэтерификации метильной группы сложного эфира, как на стадии dd , с использованием 2н. водного раствора гидроксида натрия в смеси растворителя, такого как тетрагидрофуран и метанол. На стадии x_2 аминогруппа может быть защищена как группа бис-(трет-бутилкарбамат) в 6-ацетилпиколините формулы XXXIV в присутствии каталитического количества 4-(диметиламино)пиридина в растворителе, таком как дихлорэтан. На стадии ee 6-(1,1-дифторэтил)пиколинат формулы XXXV может быть получен посредством одnoreакторной двухэтапной последовательности реакций, используя сначала дезоксо-фтор для преобразования метил-кетонной группы в дифторэтильную группу в растворителе, таком как дихлорметан, и последующее снятие защиты с карбаматных групп, используя трифторуксусную кислоту. Кислота может быть сформирована как на стадии dd .

Схема IX



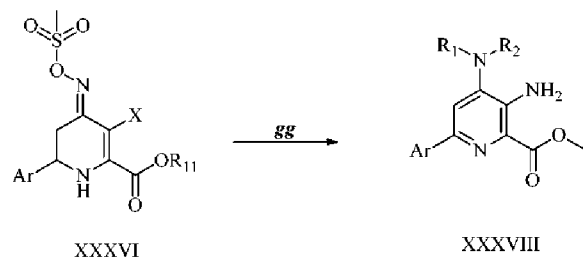
На стадии ff на схеме X соединение формулы XXXVI, в которой Ag является таким, как определено ранее, X представляет собой хлор или бром, и R₁₁ представляет собой производное кислоты (синтезированное, как описано в Renga, J.M. et al. U.S. патентные заявки 20100311981 и 20100311594), может быть преобразовано посредством реакции с алкокси, галоалкокси, алкилтио, галоалкилтио в чистом виде или в полярном апротонном растворителе, таком как THF или DMSO, с получением соединения формулы XXXVII, в которой Ag и R₁₁ имеют указанные ранее значения, и Q представляет собой алкокси, галоалкокси, алкилтио, галоалкилтио.

Схема X



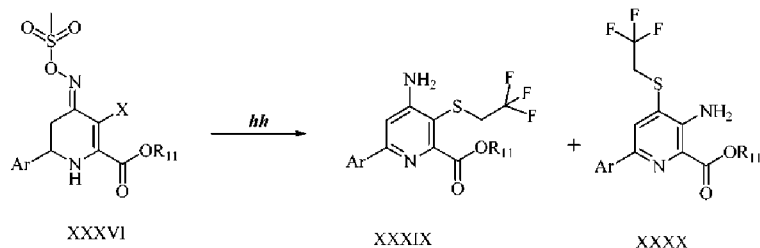
На стадии gg на схеме XI соединение формулы XXXVI может быть преобразовано в соединение формулы XXXVIII с использованием реагентов, таких как метиламин или диметиламин, в зависимости от уровня желаемого замещения.

Схема XI



На стадии hh схемы XII соединения формулы XXXVI могут быть преобразованы в смеси региоизомеров пиколонатов формул XXXIX и XXXX (XXXIX/XXXX 4:01) посредством добавления 2,2,2-трифторэтанотиола в присутствии основания, такого как карбонат калия.

Схема XII



Описанные в настоящем изобретении соединения, полученные любым из этих способов, могут быть восстановлены с помощью обычных средств. Как правило, реакционную смесь окисляют водным раствором кислоты, такой как соляная кислота, и экстрагируют органическим растворителем, таким как этилацетат или дихлорметан. Органический растворитель и другие летучие вещества могут быть удале-

ны путем перегонки или выпаривания для получения целевого соединения формулы А, которое может быть очищено с помощью стандартных процедур, например путем перекристаллизации или хроматографии.

Соединения, описанные выше, как было найдено, являются полезными в качестве предвсходовых и послевсходовых гербицидов. Они могут быть использованы с неселективными (более высокими) нормами расхода, чтобы контролировать широкий спектр растительности в районе, или с более низкими нормами расхода для селективного подавления роста нежелательной растительности (селективной борьбы с нежелательной растительностью). Области применения включают пастбища и пастбищные угодья, обочины дорог и полосы отчуждения, линии электропередач и любые промышленные районы, где является желательным подавление такой растительности. Другим применением является подавление роста нежелательной растительности при выращивании сельскохозяйственных культур, таких как зерновые культуры, рис и хлебные злаки. Они могут также быть использованы для регулирования нежелательной растительности при выращивании древесных культур, таких как цитрусовые, яблони, каучуконосы, масличные пальмы, в лесоводстве и других областях. Обычно является предпочтительным применять соединения после появления всходов. Кроме того, как правило, предпочтительным является использование соединений для регулирования роста широкого спектра древесных растений, широколиственных и травяных сорняков и осок.

Использование соединений для подавления роста нежелательной растительности при выращивании традиционных культур особенно показано. Хотя каждое из соединений, охватываемых формулой А, находится в пределах объема настоящего изобретения, степень гербицидной активности, селективность по отношению к культуре и спектр сорных растений, подлежащих уничтожению, варьируется в зависимости от присутствующих заместителей. Подходящее соединение для любого конкретного использования его в качестве гербицида может быть найдено с помощью информации, представленной в настоящем документе, и рутинной проверки. Термин гербицид используется здесь для обозначения активного ингредиента, который уничтожает, подавляет или иным образом отрицательно изменяет рост растений. Гербицидно-эффективное или вегетативно подавляющее рост количество представляет собой количество активного ингредиента, которое вызывает негативно модифицирующее действие и включает отклонения от естественного развития растения, уничтожение, подавление, иссушение, задержку развития и тому подобное. Термины растения и растительность включают прорастающие семена, проросшие саженцы, надземные и подземные части растений, такие как побеги, корни, клубни, корневища и тому подобное, и имеющиеся зеленые насаждения.

Гербицидная активность соединений по настоящему изобретению проявляется тогда, когда они применяются непосредственно к растению или к месту произрастания растений, к почве или к водополью, или к ирригационной воде на любой стадии роста или перед посадкой или всходами. Наблюдаемый эффект зависит от вида растений, которые подлежат уничтожению, стадии роста растения, применяемых параметров разведения и размера распыляемых капель, размера частиц твердых компонентов, условий окружающей среды во время использования, конкретного используемого соединения, конкретных вспомогательных средств и используемых носителей, типа почвы, качества воды и тому подобное, а также от количества применяемого химического продукта. Эти и другие факторы могут быть скорректированы, как известно в данной области техники, так чтобы активировать неселективное или селективное воздействие гербицида. Обычно, предпочтительным является применение соединений по настоящему изобретению после появления всходов к относительно незрелой нежелательной растительности для достижения максимального подавления ее роста.

Применяемые нормы от около 1 до около 4000 г/га обычно используются при послевсходовых операциях; для предвсходовых применений обычно используются нормы от около 1 до около 4000 г/га. Более высокие обозначенные нормы, обычно дают неселективное подавление широкого разнообразия нежелательной растительности. Более низкие нормы обычно дают селективное подавление и могут быть использованы в местах возделывания сельскохозяйственных культур.

Гербицидные соединения по настоящему изобретению часто применяются в сочетании с одним или несколькими другими гербицидами для подавления роста более широкого спектра нежелательной растительности. При использовании в сочетании с другими гербицидами, соединения по настоящему изобретению могут составлять композиционную смесь с другим гербицидом или гербицидами, составлять баковую смесь с другим гербицидом или гербицидами, или применяться последовательно с другим гербицидом или гербицидами. Некоторые из гербицидов, которые могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, включают: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; ацетохлор, ацифлуорфен, аклонифен, акролеин, алахлор, аллидохлор, аллоксидим, аллиловый спирт, алорак, аметридон, аметрин, амибузин, амикарбазон, амидосульфурон, аминокциклопиррахлор, аминокпиралид, амипрофос-метил, амитрол, сульфамат аммония, анилофос, анисурон, асулам, атратон, атразин, азафенидин, азимсульфурон, азипротрин, барбан, ВСПС, бенфлутамид, беназолин, бенкарбазон, бенфлуралин, бенфурезат, бенсульфурон, бензулид, бентазон, бензадокс, бензфендизон, бензипрам, бензобициклон, бензофенап, бензофлуор, бензоилпроп, бензтиазурон, бициклопирон, бифенокс, биланафос, биспирибак, бура, бромацил, бромобонил, бромобу-

тид, бромофеноксим, бромоксинил, бромпиразон, бутахлор, бутафенацил, бутамифос, бутенахлор, бутидазол, бутиурон, бутралин, бутоксидим, бутурон, бутилат, какодиловая кислота, кафенстрол, хлорат кальция, цианамид кальция, камбендихлор, карбасулам, карбетамид, карбоксазол хлорпрокарб, карфентразон, CDEA, CEPС, хлометоксифен, хлорамбен, хлоранокрил, хлоразифоп, хлоразин, хлорбромурон, хлорбуфам, хлоретурон, хлорфенак, хлорфенпроп, хлорфуразол, хлорфлуренол, хлоридазон, хлориму-рон, хлорнитрофен, хлорпон, хлортолурун, хлорксурун, хлорксинил, хлорпрофам, хлорсульфурон, хлор-тал, хлортиамид, цинидон-этил, цинметилин, циносальфурон, цизанилид, клетодим, клиодинал, клоди-нафоп, клофоп, кломазон, клонепроп, клопроп, клопроксидим, клопиралид клорансулам, СМА, сульфат меди, СРМF, СРРС, кредазин, крезол, кумилурон, цианатрин, цианазин, циклоат, циклосальфамурон, циклоксидим, циклурун, цигалофоп, циперкват, ципразин, ципразол, ципромид, даимурон, далапон, да-зомет, делахлор, десмедифам, десметрин, ди-аллат, дикамба, дихлобензил, дихлоралурет, дихлормат, ди-хлорпроп, дихлорпроп-Р, диклофоп, диклозулам, диэтамкват, диэтилат, дифенопентен, дифеноксурон, дифензокват, дифлуфеникан, дифлуфензопир, димефурон, димепиперат, диметакхлор, диметаметрин, ди-метенамид, диметенамид-Р, димексано, димидазон, динитрамин, динофенат, динопроп, диносам, дино-себ, динотерб, дифенамид, дипрометрин, дикват, дисульфид, дитиопир, диурон, DMPA, DNOC, DSMA, EBER, эглиназин, эндотал, эпроназ, EPTC, эрбон, эспрокарб, эталфлуралин, этаметсульфурон, этидиму-рон, этиолат, этофумезат, этоксифен, этоксисульфурон, этинофен, этнипромид, этобензанид, EXD, фена-сулам, фенопроп, феноксапроп, феноксапроп-Р, феноксасульфон, фентеракол, фентиапроп, фентразамид, фенурон, сульфат железа, флампроп, флампроп-М, флазасульфурон, флорасулам, флауазифоп, флауази-фоп-Р, флауазолат, флаукарбазон, флауцетосульфурон, флауохлоралин, флауфенацет, флауфеникан, флауфенпир, флуметсулам, флумезин, флумиклорак, флумиоксазин, флумипропин, флуометурон, флуордифен, флуо-рогликофен, флуоромидин, флуоронитрофен, флуотиурон, флупоксам, флупропацил, флупропанат, флу-пирсульфурон, флуридон, флуорохлоридон, флуороксибир, флуртамон, флутиацет, фомесафен, форам-сульфурон, фозамин, фурилоксифен, глюфозинат, глюфозинат-Р, глифосат, галосафен, галосульфурон, галоксидин, галоксифоп, галоксифор-Р, гексахлорацетон, гексафлуорат, гексазинон, имазаметабенз, има-замокс, имазапик, имазапир, имазаквин, имазетапир, имазосульфурон, инданофан, индазифлам, йодобо-нил йодометан, йодосульфурон, иоксинил, ипазин, ипфенкарбазон, ипримидам, изокарбамид, изосил, изометиозин, изонорурон, изополинат, изопропалин, изопротурон, изоурон, изоксабен, изоксахлортол, изоксафлутол, изоксапирифоп, карбутилат, кетоспирадокс, лактофен, ленацил, линурон, МАА, МАМА, МСРА, МСРА-тиозил, МСРВ, мекопроп, мекопроп-Р, мединотерб, мефенацет, мефлуидид, мезопразин, мезосульфурон, мезотрион, метам, метамифоп, метамитрон, метазахлор, метазосульфурон, метфлуразон, метабензтиазурон, металпропалин, метазол, метиобенкарб, метиозолин, метиурон, метометон, метопро-прин, метил бромид, метил изотиоцианат, метилдимрон, метобензурун, метобромурон, метолахлор, ме-тосулам, метоксурон, метрибузин, метсульфурон, молинат, моналид, монисоурон, монохлоруксусная кислота, монолинурун, монурон, морфамкват, MSMA, напроанилид, напропамид, напталам, небурон, никосульфурон, нипираклофен, нитралин, нитрофен, нитрофлуорфен, норфлуразон, норурон, ОСН, ор-бенкарб, орто-дихлорбензол, ортосульфамурон, оризалин, оксадиаргил, оксадиазон, оксапиразон, окса-сульфурон, оксацикломефен, оксифлуорфен, парфлурун, паракват, пебулат, пеларгоновая кислота, пен-диметалин, пенноксулам, пентахлорфенол, пентанохлор, пентоксазон, перфлуидон, петоксамид, фенизо-фам, фенмедифам, фенмедифам-этил, фенобензурун, фенилртуть ацетат, пиклорам, пиколинафен, пинок-саден, пиперофос, арсенит калия, азид калия, цианат калия, претилахлор, примисульфурон, проциазин, продиамин, профлауазол, профлуралин, профоксидим, проглиназин, прометон, прометрин, пропахлор, пропанил, пропахизафоп, пропазин, профам, пропизохлор, пропоксикарбазон, пропирисульфурон, про-пизамид, просульфалин, просульфоккарб, просульфурон, проксан, принахлор, пиданон, пираклонил, пир-флуфен, пирасульфотол, пиразолинат, пиразосульфурон, пиразоксифен, пирибензоксим, пирибутикарб, пирикlor, пиридафол, пиридат, пирифталид, пириминобак, пиримисульфам, пиритиобак, пироксасуль-фон, пирокксулам, хинклорак, хинмерак, хинокламин, хинонамид, хизалофоп, хизалофоп-Р, родетанил, римсульфурон, сафлуфенацил, S-метолахлор, себутилазин, секбуметон, сетоксидим, сидурон, симазин, симетон, симетрин, SMA, арсенит натрия, азид натрия, хлорат натрия, сулкотрион, сульфаллат, сульфен-тразон, сульфометурон, сульфосульфурон, серная кислота, сульгликапин, SWEP, TCA, тебутам, тебутиу-рон, тефурилтрион, темботрион, тепралоксидим, тербацил, тербукарб, тербухлор, тербуметон, тербути-лазин, тербутрин, тетрафлурун, тенилхлор, тиазафлурун, тиазопир, тидиазимин, тидиазурун, тиенкарба-зон-метил, тифенсульфурон, тиобенкарб, тиокарбазил, тиоклорим, топрамезон, тралоксидим, триафа-мон, три-аллат, триасульфурон, триазифлам, трибенурон, трикамба, триклопир, тридифан, триэтазин, трифлорисульфурон, трифлуралин, трифлусульфурон, трифоп, трифопсим, тригидрокситриазин, триме-турон, трипропиндан, тритак, тритосульфурон, вернолат и ксилахлор.

Соединения по настоящему изобретению в общем могут быть использованы в комбинации с из-вестными гербицидными антидотами, такими как беноксакор, бентиокарб, брассинолид, клохинтоцет (мексилом), циометринил, даимурон, дихлорид, дициклонон, димепиперат, дисульфотон, фенхлоразол-этил, фенхлорин, флуразол, флуоксофеним, фурилазол, белки гарпины, изоксадифен-этил, мефенпир-диэтил, MG 191, MON 4660, нафталевый ангидрид (NA), оксабетринил, R29148 и амиды N-фенилсульфонилбензойной кислоты, в целях повышения их селективности. Соединения по настоящему

изобретению дополнительно могут быть использованы для борьбы с нежелательной растительностью для многих культур, которые были созданы толерантными или устойчивыми к этим или к другим гербицидам посредством генетических манипуляций или мутаций и селекции. Кроме того, гербицидные соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в сочетании с глифосатом, глюфосинатом, дикамбой, имидазолинонами или 2,4-D для глифосат-толерантных, глюфосинат-толерантных, дикамба-толерантных, имидазолинон-толерантных или 2,4-D-толерантных культур. В общем, является предпочтительным использование соединений по настоящему изобретению в сочетании с гербицидами, которые являются селективными для обрабатываемой сельскохозяйственной культуры, и которые дополняют спектр регулируемых сорняков посредством этих соединений при употреблении используемой нормы. Кроме того, обычно предпочтительным является применение соединений по настоящему изобретению и других дополнительных гербицидов в одно и то же время, либо в виде композиции соединений, либо в виде баковой смеси. Аналогичным образом, гербицидные соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в сочетании с ингибиторами ацетолактатсинтазы для культур, толерантных к ингибиторам ацетолактатсинтазы, или с ингибиторами 4-гидроксифенил-пируват-диоксигеназы для культур, толерантных к гидроксифенил-пируват-диоксигеназе.

При том, что можно использовать соединения, описанные в данном документе, например 3-алкокси, тиаолкил и amino-4-amino-6-(замещенный)пиколилат - соединения формулы А, непосредственно в качестве гербицидов, является предпочтительным использование их в смесях, содержащих гербицидно эффективное количество соединения по меньшей мере с одним приемлемым в сельском хозяйстве вспомогательным средством или носителем. Подходящие вспомогательные средства или носители не должны быть фитотоксичными к ценным культурам, особенно при концентрациях, используемых при применении композиций для селективного подавления роста сорняков в присутствии зерновых культур, и не должны вступать в химическое взаимодействие с соединениями, описанными здесь, или другими композиционными ингредиентами. Такие смеси могут быть предназначены для применения непосредственно к сорнякам или к месту их произрастания или могут представлять собой концентраты или композиции, которые обычно разбавляют дополнительными носителями и вспомогательными средствами перед применением. Они могут представлять собой твердые вещества, такие как, например, dustы, гранулы, диспергируемые в воде гранулы или смачиваемые порошки, или жидкости, такие как, например, эмульгирующиеся концентраты, растворы, эмульсии или суспензии. Они могут также быть выполнены в виде предварительно изготовленной смеси или баковой смеси.

Подходящие сельскохозяйственные вспомогательные средства и носители, которые пригодны для приготовления гербицидных смесей по настоящему изобретению, хорошо известны специалистам в данной области техники. Некоторые из этих вспомогательных средств включают, но не ограничиваются этим, маслянистый концентрат (минеральное масло (85%) + эмульгаторы (15%)); нонилфенол этоксилат; соль бензил-коко-алкил-диметил-четвертичного аммония; смесь углеводородов нефти, алкиловые сложные эфиры, органическая кислота и анионное поверхностно-активное вещество; C₉-C₁₁ алкилполигликозид; фосфатированный этоксилат спирта; этоксилат природного первичного спирта (C₁₂-C₁₆); ди-вторбутилфенол ЕО-РО-блок-сополимер; полисилоксан-метил КЭП; нонилфенол этоксилат + мочевино-аммоний-нитрат; эмульгированное метилированное растительное масло; этоксилат (8ЕО) тридецилового спирта (синтетического); талловый амин этоксилат (15 ЕО); PEG (400) диолеат-99. Жидкие носители, которые могут быть использованы, включает воду и органические растворители. Органические растворители, используемые обычно, включает, но не ограничиваются этим, нефтяные фракции или углеводороды, такие как минеральное масло, ароматические растворители, парафиновые масла, и тому подобное; растительные масла, такие как соевое масло, рапсовое масло, оливковое масло, касторовое масло, подсолнечное масло, кокосовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, льняное масло, пальмовое масло, арахисовое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, тунговое масло и т.п.; сложные эфиры, указанных выше растительных масел, сложные эфиры моноспиртов или двухатомных, трехатомных или других низших многоатомных спиртов (содержащих 4-6 гидроксильных групп), таких как 2-этилгексилстеарат, н-бутил олеат, изопропилмиристат, пропиленгликоль диолеат, ди-октил сукцинат, ди-бутиладипат, ди-октил фталат и тому подобное; сложные эфиры моно-, ди- и поликарбоновых кислот и тому подобное. Конкретные органические растворители включают толуол, ксилол, петролейный эфир, растительное масло, ацетон, метилэтилкетон, циклогексанон, трихлорэтилен, перхлорэтилен, этилацетат, амилацетат, бутилацетат, монометиловый эфир пропиленгликоля и монометиловый эфир диэтиленгликоля, метиловый спирт, этиловый спирт, изопропиловый спирт, амиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидинон, N,N-диметилалкиламида, диметилсульфоксид, жидкие удобрения и тому подобное. Вода в большинстве случаев является предпочтительным носителем для разбавления концентратов.

Подходящие твердые носители включают тальк, пирофиллитовую глину, диоксид кремния, аттапульгитовую глину, каолиновую глину, кизельгур, мел, диатомитовую землю, известь, карбонат кальция, бентонитовую глину, фуллерову землю, шелуху семян хлопчатника, пшеничную муку, соевую муку, пемзу, древесную муку, муку из скорлупы грецкого ореха, лигнин и тому подобное. В композиции по настоящему изобретению обычно желательно включать один или более поверхностно-активных агентов.

Такие поверхностно-активные агенты предпочтительно используются как в твердых, так и в жидких композициях, особенно в таких, которые, как предполагается, должны разбавляться носителем перед применением. Поверхностно-активные агенты могут быть анионными, катионными или неионными по своему характеру и могут быть использованы в качестве эмульгирующих агентов, смачивающих агентов, суспендирующих агентов или для других целей. Поверхностно-активные вещества, обычно используемые в области композиций, и которые также могут быть использованы в настоящих композициях, описаны, в частности в McCutcheon's Detergents and Эмульгаторы Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1998, and in Энциклопедия of Surfactants, Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81. Типичные поверхностно-активные вещества включает соли алкилсульфатов, такие как диэтаноламмония лаурилсульфат; соли алкиларилсульфонатов, такие как додецилбензосульфонат кальция; продукты присоединения алкилфенол-алкиленоксида, такие как нонилфенол- C_{18} этоксилат; продукты присоединения спирт-алкиленоксида, такие как тридецилспирт- C_{16} этоксилат; мыла, такие как стеарат натрия; алкилнафталин-сульфонатные соли, такие как дибутилнафталинсульфонат натрия; диалкил эфиры сульфосукцинатных солей, такие как натрий ди (2 этилгексил) сульфосукцинат; сложные эфиры сорбита, такие как олеат сорбита; четвертичные амины, такие как лаурил триметиламмоний хлорид; полиэтиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот, такие как полиэтиленгликоль-стеарат; блок-сополимеры этилен оксида и пропиленоксида, соли моно- и диалкил фосфатных сложных эфиров; растительные масла, такие как соевое масло, рапсовое/каноловое масло, оливковое масло, касторовое масло, подсолнечное масло, кокосовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, льняное масло, пальмовое масло, арахисовое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, тунговое масло и тому подобное и сложные эфиры указанных растительных масел, в частности метиловый эфир.

Часто некоторые из этих материалов, таких как масла из растений или их семян и их сложные эфиры, могут быть использованы взаимозаменяемо в качестве сельскохозяйственного вспомогательного средства, в качестве жидкого носителя или в качестве поверхностно-активного вещества.

Другие вспомогательные средства, обычно используемые в сельскохозяйственных композициях, включает агенты, улучшающие совместимость, противовспенивающие агенты, связывающие вещества, нейтрализующие агенты и буферы, ингибиторы коррозии, красители, отдушки, добавки, улучшающие растекание и проникновение, вещества, способствующие прилипанию, диспергирующие агенты, загустители, вещества, понижающие температуру замерзания, противомикробные агенты и тому подобное. Композиции могут также содержать другие совместимые компоненты, например другие гербициды, регуляторы роста растений, фунгициды, инсектициды, и тому подобное, и могут включать жидкие удобрения или твердые, удобрения в виде частиц, такие как нитрат аммония, мочевина и тому подобное.

Концентрация активных ингредиентов в гербицидных композициях по изобретению, в общем, составляет от около 0,001 до около 98 мас.%. Часто используются концентрации от около 0,01 до около 90 мас.%. В композициях, предназначенных для использования в качестве концентратов, активный ингредиент обычно присутствует в концентрации от около 5 до около 98 мас.%, предпочтительно от около 10 до около 90 мас.%. Такие композиции, как правило, разбавляются инертным носителем, таким как вода, перед применением. Разбавленные композиции, обычно применяемые для сорняков или в местах произрастания сорняков, в основном содержат от около 0,0001 до около 1 мас.% активного ингредиента и предпочтительно содержат от около 0,001 до около 0,05 мас.%.

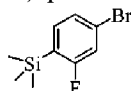
Настоящие композиции могут быть применены к сорнякам или к месту их произрастания с использованием обычных наземных или воздушных распылителей, опрыскивателей и аппликаторов гранул, путем добавления к разбрызгиванию или поливу водой и другим обычным способом, известными специалисту в данной области.

Следующие примеры представлены для иллюстрации различных аспектов настоящего изобретения и не должны быть истолкованы как ограничения к формуле изобретения.

Примеры

Общие соображения: спектры ^{19}F ЯМР 376 МГц получали на спектрометре Bruker DRX400. Спектры относились к трихлорфторметану (CFCl_3) в качестве внешнего стандарта и обычно регистрировались в режиме протонной развязки.

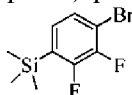
Пример 1. Получение (4-бром-2-фторфенил)триметилсилана



Раствор *n*-бутиллития (*n*-BuLi, 2.5 М в гексанах; 900 мкл, 2.2 ммоль, 1.1 экв.) добавляли к перемешанному раствору 1,4-дибром-2-фторбензола (500 миллиграммов (мг), 2.0 ммоль, 1.0 экв.) в простом диэтиловом эфире (Et_2O ; 10 миллилитров (мл)) при -78°C . Полученный бледно-желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Добавляли хлортриметилсилан (TMSCl ; 300 мкл, 2.4 ммоль, 1.2 экв.), и полученный бледно-желтый раствор оставляли медленно нагреваться до 23°C , позволяя плавиться в бане смеси сухой лед/ацетон, и перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (H_2O ; 50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (CH_2Cl_2 ; 3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над

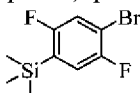
сульфатом магния (MgSO_4), гравитационно фильтровали, и концентрировали посредством ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 71%) в виде бледно-желтого масла: ИК (тонкая пленка) 3068 (w), 2955 (m), 2927 (m), 2855 (w), 1598 (w), 1567 (w) cm^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.38-7.49 (m, 3H), 0.30 (s, 9H).

Пример 2. Получение (4-бром-2,3-дифторфенил)триметилсилана



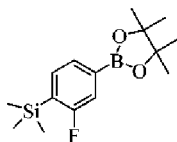
Диизопропиламин (7.86 г, 78 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (THF; 104 мл) и охлаждали до -75°C в бане, используя сухой лед/ацетон. Раствор $n\text{-BuLi}$ (2.5 М в гексанах; 22.80 мл, 57.0 ммоль) добавляли по каплям, и раствор снова охлаждали до -75°C . 1-Бром-2,3-дифторбензол (10 г, 51.8 ммоль) растворяли в THF (25.9 мл), и раствор добавляли по каплям, удерживая температуру ниже -60°C . Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до -15°C , перед тем, как снова охладить до -75°C . TMSCl (7.29 мл, 57.0 ммоль) затем добавляли по каплям, и реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разделяли между этилацетатом (EtOAc) и H_2O . Органическую фазу промывали еще два раза H_2O и концентрировали. Дистилляция по Кюгельроу при 88°C обеспечивала продукт большей чистоты, однако примесь перегоняли при этой температуре. Дистилляция по Кюгельроу этого очищенного дистиллята при 75°C приводила к более чистому продукту, однако некоторая часть продукта оставалась в емкости. Этот способ давал указанное в заголовке соединение (3.0 г, 21.83%, 90% чистота) в виде чистого масла: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.28 (ddd, $J=7.8, 5.2, 1.3$ Гц, 1H), 6.98 (ddd, $J=8.0, 4.8, 1.9$ Гц, 1H), 0.32 (s, 9H); EIMS (масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом) m/z 264, 266.

Пример 3. Получение (4-бром-2,5-дифторфенил)триметилсилана



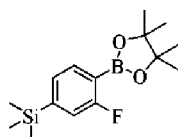
К раствору 1,4-дибром-2,5-дифторбензола (5 г, 18.4 ммоль) в безводном Et_2O (60 мл) при -78°C (баня сухой лед/ацетон) добавляли $n\text{-BuLi}$ (7.72 мл, 19.31 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин (светло-желтый цвет), затем добавляли TMSCl (2.59 мл, 20.23 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до 20°C , и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (NH_4Cl ; 150 мл), и сырой продукт экстрагировали Et_2O (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали (оранжевое/коричневое масло). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель (SiO_2), элюирование гексанами) с получением указанного в заголовке соединения (4.17 г, 86%) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J=7.1, 5.1$ Гц, 1H), 7.09 (dd, $J=8.0, 4.4$ Гц, 1H), 0.31 (d, $J=0.9$ Гц, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -105.42, -115.48; EIMS m/z 266.

Пример 4. Получение (2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилана



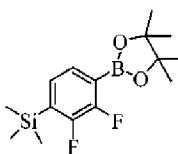
Раствор $n\text{-BuLi}$ (2.5 М в гексанах; 8.5 мл, 21 ммоль, 1.1 экв.) добавляли к перемешанному раствору (4-бром-2-фторфенил)триметилсилана (4.8 г, 19 ммоль, 1.0 экв.) в THF (80 мл) при -78°C . Полученный оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (4.4 мл, 21 ммоль, 1.1 экв.), и мутный оранжевый раствор оставляли медленно нагреваться до 23°C , позволяя в бане плавиться смеси сухой лед/ацетон, и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (200 мл), доводя приблизительно до pH 4 с использованием 1 М соляной кислоты (HCl), и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), гравитационно фильтровали, и концентрировали посредством ротационного выпаривания, чтобы получить сырой продукт, (2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилан (6.0 г, 99% выход сырого продукта), в виде полутвердого вещества бледно-желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.55 (dt, $J=7.5, 1$ Гц, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 1.34 (s, 12H), 0.29 (d, $J=1$ Гц, 9H).

Пример 5. Получение (3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилана



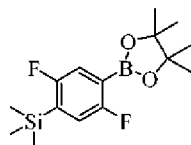
К охлажденному до -78°C раствору 1,4-дибром-2-фторбензола (4 г, 15.75 ммоль) в THF (52.5 мл) добавляли раствор $n\text{-BuLi}$ (2.5 М в гексанах; 6.3 мл, 15.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3.21 мл, 15.75 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C дополнительно в течение 1 ч. Затем добавляли раствор $n\text{-BuLi}$ (2.5 М в гексанах; 6.3 мл, 15.75 ммоль), сопровождая через 30 мин TMSCl (4.03 мл, 31.5 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь затем выливали в полунасыщенный раствор NH_4Cl (300 мл), и сырой продукт экстрагировали Et_2O (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и сушили в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение (4.87 г, 11.92 ммоль, 76% выход, основанный на 72% чистоты) в виде желтого масла: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.71 (dd, $J=7.2$, 6.0 Гц, 1H), 7.26 (dt, $J=7.2$, 1.2 Гц, 1H), 7.16 (dd, $J=9.6$, 0.4 Гц, 1H), 1.36 (s, 12H), 0.26 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -104.02; EIMS m/z 294.

Пример 6. Получение (2,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилана



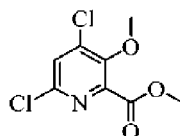
Раствор втор-бутиллития (1.4 М в циклогексане; 19.17 мл, 26.8 ммоль) добавляли к THF (53.7 мл), охлажденному до -75°C . К этому раствору добавляли (2,3-дифторфенил)триметилсилан (полученный согласно Heiss, C. et al. Eur. J. Org. Chem. 2007, 4, 669-675; 5.0 г, 26.8 ммоль) по каплям, удерживая температуру ниже -70°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при -75°C в течение 45 мин, после этого промежутка времени добавляли по каплям 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (5.49 г, 29.5 ммоль), удерживая температуру ниже -70°C . Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до 25°C и разделяли между Et_2O и H_2O . Водную фазу окисляли до pH 3, используя 12н. HCl . Продукт экстрагировали Et_2O , и органическую фазу сушили и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5.03 г, 60%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.42 (ddd, $J=7.3$, 4.4, 0.7 Гц, 1H), 7.09 (ddd, $J=7.3$, 4.1, 0.9 Гц, 1H), 1.36 (s, 12H), 0.32 (d, $J=0.9$ Гц, 9H); EIMS m/z 312.

Пример 7. Получение (2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилана



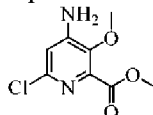
Смесь (4-бром-2,5-дифторфенил)триметилсилана (10 г, 37.7 ммоль), уксуснокислого калия (11.10 г, 113 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлор палладий(II) дихлорметан комплекса (2.76 г, 3.77 ммоль) и бис-(пинаколато)диборона (10.53 г, 41.5 ммоль) в диметилсульфоксиде (DMSO; 126 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь выливали в H_2O (600 мл), и сырой продукт экстрагировали Et_2O (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, чтобы получить черное масло. Остаток фильтровали через небольшой слой силикагеля и промывали Et_2O . После концентрирования указанное в заголовке соединение получали в виде оранжево-коричневого масла (12.14 г, 31.9 ммоль, 85% выход, основанный на 82% чистоты), которое использовали без дополнительной очистки на следующем этапе: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30 (dd, $J=7.8$, 4.1 Гц, 1H), 7.00 (dd, $J=8.4$, 3.7 Гц, 1H), 1.35 (s, 12H), 0.30 (d, $J=0.9$ Гц, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -109.11, -110.92; EIMS m/z 312.

Пример 8. Получение метил 4,6-дихлор-3-метоксипиридина



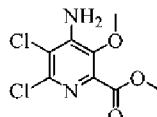
Метил 6-хлор-3-метоксипиколинат (полученный согласно Van Heertum, J.C. et al. U.S. патент 5571775 А, ноябрь 5, 1996 г; 4.0 г, 20 ммоль) растворяли в сухом CH_2Cl_2 (20 мл), обрабатывали комплексом (4.0 г, 43 ммоль) мочевины-перекись водорода, охлаждали до 0-5°C, перемешивали и обрабатывали порциями трифторуксусного ангидрида (5.6 мл, 40 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до 20°C и перемешивали в течение 20 ч. Добавляли дополнительную порцию комплекса (2.0 г) мочевины-перекись водорода и трифторуксусный ангидрид (2.8 мл), и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Смесь перемешивали с 10% раствором гидросульфита натрия (NaHSO_3) до отрицательной реакции на йодистый крахмал. Органическую фазу промывали H_2O (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Этот продукт растворяли в оксихлориде фосфора (POCl_3 ; 30 мл) и нагревали при 70°C в течение 2 ч и затем с обратным холодильником в течение 3 ч, чтобы получить 1:1 смесь изомерных 4,5- и 4,6-дихлорпиколилатов. После охлаждения летучие удаляли под вакуумом, остаток объединяли со льдом, и продукт помещали в EtOAc. Этот раствор промывали H_2O , сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Сырую смесь очищали посредством обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC; элюирование 60% ацетонитрил (CH_3CN)- H_2O) с получением указанного в заголовке соединения (1.1 г, 23%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H); EIMS m/z 235.

Пример 9. Получение метил 4-амино-6-хлор-3-метоксипиколината (соединение 1)



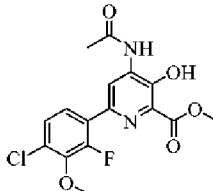
Метил 4,6-дихлор-3-метоксипиколинат (320 мг, 1.4 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (DMF; 5 мл), обрабатывали азидом натрия (130 мг, 2.0 ммоль) и нагревали при 50°C в течение 5 ч. После охлаждения смесь встывали с EtOAc (20 мл) и H_2O (10 мл). Органическую фазу промывали H_2O (2×10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1×10 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Этот продукт растворяли в метиловом спирте (CH_3OH ; 15 мл), обрабатывали борогидридом натрия (NaBH_4 ; 55 мг, 1.4 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывали H_2O (10 мл), и летучие удаляли под вакуумом. Остаток переносили в EtOAc (25 мл), промывали H_2O (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (NaCl; 10 мл), сушили (Na_2SO_4), и выпаривали, чтобы получить целевой продукт (100 мг, 33%) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 78-79°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.76 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); EIMS m/z 216.

Пример 10. Получение метил 4-амино-5,6-дихлор-3-метоксипиколината (соединение 2)



Метил 4-амино-6-хлор-3-метоксипиколинат (260 мг, 1.2 ммоль) растворяли в сухом CH_3CN (7 мл), обрабатывали сульфурхлоридом (120 мкл, 1.5 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Раствор перемешивали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (NaHCO_3 ; 10 мл) в течение 20 мин и затем смешивали с EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл), и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 119-121°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.04 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); EIMS m/z 250.

Пример 11. Получение метил 4-ацетамид-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-гидроксипиколината

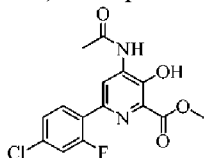


Метил 4-ацетамид-3-(бензилокси)-6-бромпиколинат (полученный согласно Kong, L.C.C. et al. Публикация заявки США 2005/0176767; 1.5 г, 4.0 ммоль), (4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)бороновую кислоту (1.2 г, 5.9 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; 278 мг, 0.4 ммоль), фторид цезия (CsF ; 1.2 г, 7.9 ммоль), 1,2-диметоксиэтан (DME; 7 мл) и H_2O (7 мл) объединяли и нагревали в микроволновом реакторе Biotage при 100°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли H_2O , и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (SiO_2 ; градиент 0-45% EtOAc/циклогексан) обеспечивала метил 4-ацетамид-3-(бензилокси)-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиколинат в виде твердого вещества желтого цвета: температура плавления 115-120°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.87 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (dd,

$J=8.5, 7.7$ Гц, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.24 (dd, $J=8.6, 1.7$ Гц, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 1.88 (s, 3H); ESIMS m/z 459 ($[M+H]^+$).

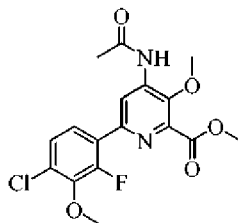
Метил 4-ацетамид-3-(бензилокси)-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиколинат, полученный на первом этапе, растворяли в этиловом спирте (EtOH; 100 мл), и добавляли каталитическое количество гидроксида палладия ($Pd(OH)_2$) в углероде (2 раза на кончике шпателя). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч, и палладий удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO_2 ; 0-50% градиент EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0.431 г, 29% выход для двух этапов) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 168-172°C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11.28 (s, 1H), 8.93 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=8.5, 7.6$ Гц, 1H), 7.23 (dd, $J=8.6, 1.8$ Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.30 (s, 3H); ESIMS m/z 369 ($[M+H]^+$).

Метил 4-ацетамид-6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиколинат



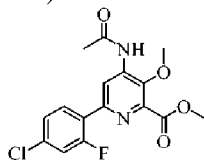
Используя методику из примера 11, указанное в заголовке соединение выделяли в виде не совсем белого твердого вещества: температура плавления 201-206°C; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11.27 (s, 1H), 8.95 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.23 (ddd, $J=8.4, 2.0, 0.5$ Гц, 1H), 7.18 (dd, $J=10.6, 2.0$ Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESIMS m/z 339 ($[M+H]^+$).

Пример 12. Получение метил 4-ацетамид-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-метоксипиколината (соединение 3)



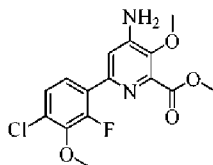
Метил 4-ацетамид-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-гидроксипиколинат (568 мг, 1.54 ммоль), трифенилфосфин (404 мг, 1.54 ммоль), диэтил азодикарбоксилат (243 мкл, 1.54 ммоль) и CH_3OH (94 мкл, 2.31 ммоль) объединяли в THF и оставляли перемешиваться в течение 24 ч. Флэш-хроматография (SiO_2 ; градиент 0-50% EtOAc/циклогексан) позволяла получить указанное в заголовке соединение (255 мг, 43%) в виде желтого масла: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.5, 7.7$ Гц, 1H), 7.23 (dd, $J=8.6, 1.7$ Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESIMS m/z 383 ($[M+H]^+$).

Метил 4-ацетамид-6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метоксипиколинат (соединение 4)



Используя методику из примера 12, указанное в заголовке соединение выделяли в виде желтого масла: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.23 (ddd, $J=8.4, 2.1, 0.6$ Гц, 1H), 7.19 (dd, $J=10.7, 2.0$ Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESIMS m/z 353 ($[M+H]^+$).

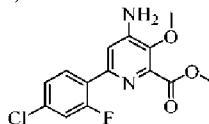
Пример 13. Получение метил 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-метоксипиколината (соединение 5)



Метил 4-ацетамид-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-метоксипиколинат (209 мг, 0.55 ммоль) растворяли в CH_3OH (10 мл) и к смеси добавляли по каплям ацетилхлорид (194 мкл, 2.73 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 3 ч. Затем дополнительно добавляли ацетилхлорид (194 мкл, 2.73 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухости и очищали посредством флэш-хроматографии (SiO_2 ; градиент 0-50% EtOAc/гексан), с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 16%) в

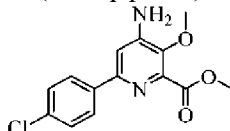
виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 114-118°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.61 (dd, $J=8.5, 7.8$ Гц, 1H), 7.22 (dd, $J=8.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.18 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (d, $J=0.8$ Гц, 2H), 3.92 (s, 2H); ESIMS m/z 341 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 339 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Метил 4-амино-6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метоксипиридинат (соединение 6)



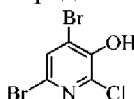
Используя методику из примера 13, указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 139-144°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.96 (t, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.22 (dd, $J=2.0, 0.6$ Гц, 1H), 7.15 (dd, $J=11.1, 2.0$ Гц, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H); ESIMS m/z 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 14. Получение метил 4-амино-6-(4-хлорфенил)-3-метоксипиридината (соединение 7)



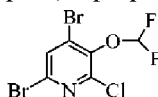
К раствору метил 4-амино-6-бром-3-метоксипиридината (полученному согласно Fields, S.C. et al. патент США 6297197 B1, October 2, 2001; 500 мг, 1.9 ммоль) в смеси 1:1 DME (4.5 мл) и H_2O (4.5 мл) добавляли 2-(4-хлорфенил)-1,3,2-диоксаборинан (561 мг, 2.7 ммоль), CsF (288 мг, 1.9 ммоль) и $\text{PdCh}(\text{PPh}_3)_2$ (26 мг, 0.1941 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в микроволновом реакторе CES в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до окружающей температуры и разбавляли CH_2Cl_2 , затем промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl . Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии с нормальными фазами (элюирование 5% Et_2O в CH_2Cl_2 с 0.05% уксусной кислоты (HOAc)), чтобы получить указанное в заголовке соединение (245 мг, 44%) в виде коричневого масла: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.90-7.81 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); ESIMS m/z 291 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Пример 15. Получение 4,6-дибром-2-хлорпиридин-3-ола



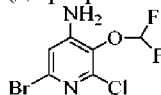
2-Хлорпиридин-3-ол (2 г, 15.44 ммоль) и N-бромсукцинимид (NBS; 6.05 г, 34.0 ммоль) растворяли в CH_3CN (75 мл), перемешивали в круглодонной колбе, покрытой алюминиевой фольгой, в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом, и остаток помещали на верх силикагелевой колонки, используя CH_2Cl_2 . Продукт элюировали из колонки (градиент 5-40% EtOAc /гексаны) до выхода указанного в заголовке соединения (4.2 г, 95%) в виде масла: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 5.85 (s, 1H); ESIMS m/z 286 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Пример 16. Получение 4,6-дибром-2-хлор-3-(диформетокси)пиридина



Карбонат калия (K_2CO_3 ; 5.01 г, 36.3 ммоль) и H_2O (4 мл) добавляли в микроволновый реакционный сосуд. 4,6-Дибром-2-хлорпиридин-3-ол (0.359 г, 1.25 ммоль) растворяли в CH_3CN (4 мл) и добавляли в этот же реакционный сосуд. Затем добавляли 2-хлор-2,2-дифтор-1-фенилэтанон (0.953 г, 5.00 ммоль), и микроволновый реакционный сосуд плотно закрывали. Реакционную смесь нагревали при сильном перемешивании большим магнитным мешалником в микроволновом реакторе Biotage при 100°C в течение 4 ч. (Реакционная смесь является двухфазной, и реакция не будет протекать до завершения без сильного перемешивания.) Реакционную смесь затем разделяли между EtOAc и H_2O . Органическую фазу промывали повторно H_2O , сушили и концентрировали. Продукт повторно растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через небольшую пробку из силикагеля, используя CH_2Cl_2 в качестве элюирующего растворителя. Элюэнт концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение (0.325 г, 0.963 ммоль, 77%) в виде легкоплавкого твердого вещества светло-желтого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 6.63 (t, $J=73.1$, 1H); EIMS m/z 337.

Пример 17. Получение 6-бром-2-хлор-3-(диформетокси)пиридин-4-амин

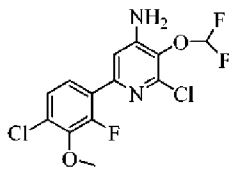


4,6-Дибром-2-хлор-3-(диформетокси)пиридин (780 мг, 2.312 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и

добавляли азид натрия (180 мг, 2.77 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч, и развитие реакции контролировали посредством жидкостной хроматографим-масс-спектрометрии (LC-MS). Реакция, очевидно, была по большей части завершённой. Продукт разделяли между Et₂O и H₂O. Водную фазу затем экстрагировали еще два раза Et₂O. Органические экстракты объединяли, разбавляли простым петролейным эфиром, промывали дважды H₂O, сушили и концентрировали. Продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, градиент EtOAc/гексан) с выходом 4-азидо-6-бром-2-хлор-3-(дифторметокси)-пиридина (0.335 г, 48.4%): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 6.59 (t, J=73.6, 1H).

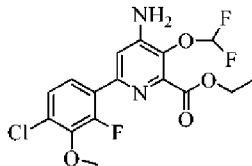
4-Азидо-6-бром-2-хлор-3-(дифторметокси)пиридин (0.563 г, 1.880 ммоль) затем растворяли в CH₃OH (15 мл), и добавляли NaBH₄ (0.107 г, 2.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 15 мин, при этом точечный тонкослойный хроматографический (TLC) анализ показал полный расход исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и разделяли между EtOAc и H₂O. Органическую фазу сушили и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии (SiO₂, градиент EtOAc/гексан) до выхода указанного в заголовке соединения (0.398 г, 77%) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 138-140°C; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 6.98 (t, J=73.1 Гц, 1H), 6.84 (d, J=14.6 Гц, 2H); EIMS m/z 214.

Пример 18. Получение 2-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-(дифтор-метокси)пиридин-4-амина



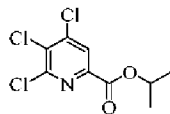
6-Бром-2-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-4-амин (368 мг, 1.346 ммоль), 2-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-1,3,2-диоксаборинан (395 мг, 1.615 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (47.2 мг, 0.067 ммоль), и CsF (409 мг, 2.69 ммоль) объединяли в DME (2 мл) и H₂O (2 мл) и нагревали в микроволновом реакторе Biotage при 110°C в течение 15 мин. Охлажденную реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органическую фазу сушили, концентрировали на силикагеле и очищали посредством флэш-хроматографии (SiO₂, градиент EtOAc/гексан). Этот процесс приводил к выходу указанного в заголовке соединения (0.4 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 152-154°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7.63-7.50 (m, 1H), 7.42 (dd, J=8.7, 1.6, 1H), 7.16 (d, J=1.8, 1H), 7.02 (t, J=73.4, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.93 (d, J=0.8, 3H); ESIMS m/z 354 ([M+H]⁺), 352 ([M-H]⁻).

Пример 19. Получение этил 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-(дифторметокси)пиколоната (соединение 8)



2-Хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-(дифторметокси)пиридин-4-амин (0.2 г, 0.566 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор палладий(II) ((C₁₇H₁₄P)₂Fe-PdCl₂; 0.041 г, 0.057 ммоль) и триэтиламин (Et₃N; 0.158 мл, 1.133 ммоль) объединяли в EtOH (5 мл) в 45-мл бомбовом реакторе. В бомбовом реакторе создавали давление до 400 фунт/кв.дюйм монооксида углерода (CO), и реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 40 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через небольшую пробку из силикагеля, используя EtOAc в качестве элюента. Фильтрат концентрировали, и продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексан/EtOAc) до выхода указанного в заголовке соединения (79 мг, 35.7%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.66 (dd, J=8.6, 7.7 Гц, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.72 (t, J=75.1 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.97 (d, J=0.8 Гц, 3H), 1.42 (t, J=7.2 Гц, 3H); ESIMS m/z 391 ([M+H]⁺), 389 ([M-H]⁻); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -79.74, -132.19. Соединение 9 из табл. 1 синтезировали, как в примере 19.

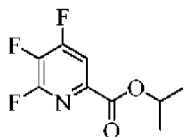
Пример 20. Получение пропан-2-ил 4,5,6-трихлорпиколоната



Метил 4,5,6-трихлорпиколонат (полученный согласно Balko, T.W.et al. U.S. патент 6784137 B2, август 31, 2004 г; 14.19 г, 59.0 ммоль) суспендировали в 2-пропаноле (150 мл) в 250-мл круглодонной колбе, оборудованной насадкой Дина-Старка и обратным холодильником. Добавляли серную кислоту (98% H₂SO₄; 8.07 г, 82 ммоль), и реакционную смесь нагревали до появления конденсата. После 20 ч нагревания с обратным холодильником большая часть 2-пропанола (100 мл) переходила в первом погоне. Оставшуюся реакционную смесь отверждали после охлаждения до комнатной температуры. Полученное

твердое вещество смешивали с EtOAc (500 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (500 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl , и затем фильтровали через целит. Органический экстракт концентрировали до 150 мл посредством ротационного выпаривания. Добавляли гексан (100 мл), и раствор хранили при -20°C в течение ночи. Кристаллы отбирали, промывали гексаном и сушили на воздухе (7.58 г, температура плавления $104.6\text{--}105.7^\circ\text{C}$). Второй сбор получали путем концентрирования фильтрата с получением в общей сложности 10.36 г (65%): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H, пиридин H), 5.16 (septet, $J=6.3$ Гц, 1H, CHMe_2), 1.34 (d, $J=6.3$ Гц, 6H, CHMe_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.9 (CO_2R), 150.6, 145.9, 145.0, 133.1, 125.4 (C3), 70.7 (CHMe_2), 21.7 (Me). Аналитически рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_2$: C, 40.26; H, 3.00; N, 5.22. Найдено: C, 40.25; H, 3.02; N, 5.22.

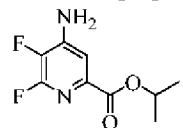
Пример 21. Получение пропан-2-ил 4,5,6-трифторпиколината



250-мл трех-горлую колбу оборудовали механической мешалкой, насадкой Дина-Старка с входным отверстием для азота и термопарой. Колбу продували азотом и добавляли CsF (23.38 г, 154 ммоль). Добавляли безводный DMSO (124 мл), и суспензию эвакуировали/закладывали обратно (5×) с использованием азота. Суспензию нагревали при 80°C в течение 30 мин. DMSO (20 мл) отгоняли под вакуумом при 75°C , чтобы удалить любую остаточную воду. Пропан-2-ил 4,5,6-трихлорпиколинат (13.45 г, 50.1 ммоль) добавляли на фоне продувки азота. Реакционную смесь эвакуировали/закладывали обратно (3×) и нагревали при 100°C в течение 1 ч с энергичным перемешиванием.

Вторую 250-мл трех-горлую колбу оборудовали механической мешалкой, насадкой Дина-Старка с входным отверстием для азота и термопарой. Колбу продували азотом и добавляли CsF (24.41 г, 0.160 ммоль). Добавляли безводный DMSO (30 мл), и суспензию эвакуировали/закладывали обратно (5×) с использованием азота. Суспензию нагревали при 80°C в течение 30 мин. DMSO (22 мл) отгоняли под вакуумом при 75°C , чтобы удалить остаточную воду. Охлажденную реакционную смесь из первой колбы через канюлю фильтровали во вторую колбу в атмосфере азота. Реакционную смесь эвакуировали/закладывали обратно (5×) и затем нагревали при 100°C в течение 1 ч, и затем в течение дополнительных 90 мин при 110°C . Анализ аликвотной пробы посредством газовой хроматографии (GC) показал наличие 96% пропан-2-ил 4,5,6-трифторпиколината и только 1.4% пропан-2-ил 5-хлор-4,6-дифторпиколината. Раствор сырого продукта использовали непосредственно на стадии аминирования без дополнительной очистки. В качестве альтернативы, продукт может быть выделен посредством водной обработки, экстракции EtOAc и сушки, с получением светлого желтовато-коричневого масла: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.94 (dd, $J_{\text{F-H}}=4.5, 8.7$ Гц, 1H, H3), 5.30 (septet, $J_{\text{H-H}}=6.3$ Гц, 1H, CHMe_2), 1.44 (d, $J_{\text{H-H}}=6.3$ Гц, 6H, CHMe_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.2 (s, CO_2iPr), 157.3 (ddd, $J_{\text{F-C}}=266, 8, 6$ Гц, C4/C6), 152.2 (ddd, $J_{\text{F-C}}=241, 12, 5$ Гц, C4/C6), 141.1 (dt, $J_{\text{F-C}}=14, 7$ Гц, C2), 137.0 (ddd, $J_{\text{F-C}}=270, 31, 13$ Гц, C5), 113.8 (dd, $J_{\text{F-C}}=17, 4$ Гц, C3), 70.4 (s, CHMe_2), 21.33 (s, Me); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -74.29 (dd, $J_{\text{F-F}}=24, 22$ Гц, F6), -112.67 (ddd, $J_{\text{F-F}}=22, 19, J_{\text{F-H}}=8.3$ Гц, F4), -151.58 (ddd, $J_{\text{F-F}}=24, 19, J_{\text{F-H}}=4.7$ Гц, F5).

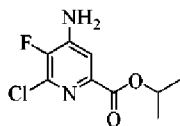
Пример 22. Получение пропан-2-ил 4-амино-5,6-трифторпиколината



Реакционную смесь из примера 21 фильтровали, чтобы удалить соли Cs, и эти соли промывали DMSO (50 мл). Промывочный раствор DMSO добавляли к раствору DMSO (150 мл), который насыщали аммиаком (NH_3) в течение 15 мин. Колбу держали в холодной бане, в которой поддерживали температуру около 16°C . NH_3 барботировали через реакционную смесь в течение 30 мин, и в течение этого времени образовывался осадок белого цвета. Спустя 90 мин, анализ аликвотной пробы посредством GC показал единственный основной пик для 4-аминопродукта. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл), сопровождая H_2O (400 мл). Водный раствор экстрагировали Et_2O (3 × 150 мл) и затем EtOAc (3 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали H_2O (5 × 150 мл) и затем насыщенным водным раствором NaCl . Экстракты сушили (MgSO_4) и выпаривали до получения желтовато-коричневого твердого вещества, которое промывали смесью 1:1 гексан- Et_2O , чтобы получить светлый желтовато-коричневый порошок (5.57 г, 51.4% всего): температура плавления $168\text{--}170^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J_{\text{F-H}}=5.5$ Гц, 1H, пиридин H), 5.22 (septet, $J=6.2$ Гц, 1H, CHMe_2), 4.75 (s, 2H, NH_2), 1.35 (d, $J=6.2$ Гц, 6H, CHMe_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 162.8 (CO_2R), 151.2 (dd, $J_{\text{F-C}}=228, 12$ Гц, C6), 146.5 (dd, $J_{\text{F-C}}=9, 6$ Гц, C2/C4), 139.3 (dd, $J_{\text{F-C}}=16.5$ Гц, C2/C4), 133.8 (dd, $J_{\text{F-C}}=252, 31$ Гц, C5), 112.3 (C3), 68.8 (CHMe_2), 21.5 (Me); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -91.9 (d, $J_{\text{F-F}}=26.6$ Гц, F6), -163.9

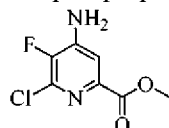
(dd, $J_{F-F}=26.6$, $J_{H-F}=5.6$ Гц, F5). Аналитически рассчитано для $C_9H_{10}F_2N_2O_2$: C, 50.00; H, 4.66; N, 12.96. Найдено: C, 49.96; H, 4.65; N, 12.91.

Пример 23. Получение пропан-2-ил 4-амино-6-хлор-5-фторпиколината



Пропан-2-ил 4-амино-5,6-дифторпиколинат (4.25 г, 19.7 ммоль) растворяли в HCl (4 М в диоксане; 65 мл) в 100 мл реакторе Парра, изготовленном из сплава Хастеллой и оборудованном мешалкой. Реактор нагревали при 100°C в течение 2 ч. После выдерживания при комнатной температуре в течение ночи образовалось кристаллическое твердое вещество желтого цвета. Это твердое вещество не растворялось в EtOAc, однако растворялось при встряхивании с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (500 мл) и EtOAc (300 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 250 мл). Объединенные органические экстракты промывали H_2O (5 × 50 мл) и затем насыщенным водным раствором NaCl. Экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали под вакуумом с получением не совсем белого твердого вещества. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии (120 г капиллярная кварцевая колонка; градиент 0-100% гексан-EtOAc) с получением твердого вещества белого цвета (2.11 г, 46%): температура плавления 190.7-192.4°C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.543 (d, $J_{F-H}=5.7$ Гц, 1H), 6.91 (br s, 2H, NH_2), 5.09 (septet, $J=6$ Гц, 1H, $CHMe_2$), 1.29 (d, $J=6$ Гц, 6H, $CHMe_2$); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $DMSO-d_6$) δ 162.8 (CO_2R), 144.8 (d, $J_{F-C}=12$ Гц, C2/C4), 143.4 (d, $J_{F-C}=254$ Гц, C5), 142.7 (d, $J_{F-C}=4.8$ Гц, C2/C4), 136.5 (d, $J_{F-C}=17$ Гц, C6), 112.8 (d, $J_{F-C}=5$ Гц, C3), 68.9 ($CHMe_2$), 21.6 (Me); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -141.0 (d, $J_{F-H}=6$ Гц). Аналитически рассчитано для $C_9H_{10}ClFN_2O_2$: C, 46.47; H, 4.33; N, 13.75. Найдено: C, 46.50; H, 4.33; N, 11.96.

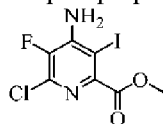
Пример 24. Получение метил 4-амино-6-хлор-5-фторпиколината



Изопропил 4-амино-6-хлор-5-фторпиколинат (1.35 г, 5.80 ммоль) растворяли в безводном CH_3OH (50 мл), обрабатывали титан(IV) изопропоксидом (300 мг, 2.2 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения летучие удаляли под вакуумом, и остаток переносили в EtOAc (30 мл). Этот раствор перемешивали с H_2O (1 мл) в течение 20 мин и затем фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1.2 г, 97%): температура плавления 180-183°C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.45 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 6.93 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -131.36, -131.42, -135.47, -135.53; EIMS m/z 204.

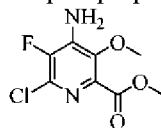
Другой способ получения этого промежуточного соединения состоял в следующем: К раствору 4-амино-6-хлор-5-фторпиколиновой кислоты (23.8 г, 125 ммоль) в MeOH (400 мл), охлажденному на водяной бане со льдом, добавляли тионилхлорид (11.78 мл, 162 ммоль). Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь затем разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом Mg, фильтровали и концентрировали под вакуумом, чтобы получить метил 4-амино-6-хлор-5-фторпиколинат (21.9 г, 107 ммоль, 86% выход).

Пример 25. Получение метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-йодопиколината



Метил 4-амино-6-хлор-5-фторпиколинат (2.2 г, 10.8 ммоль) растворяли в метиловом спирте (20 мл). Раствор обрабатывали йодной кислотой (880 мг, 3.9 ммоль) и йодом (2.2 г, 8.6 ммоль) и затем нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Смесь охлаждали, летучие удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и затем перемешивали с 10% раствором $NaHSO_3$ (20 мл) в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (градиент 5-50% EtOAc-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2.5 г, 70%) в виде светло-оранжевого твердого вещества: температура плавления 149-151°C; ESIMS (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением) m/z 330 ($[M]^+$); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.17 (s, 2H, NH_2), 3.97 (s, 3H, OMe); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -135.79 (s).

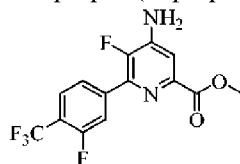
Пример 26. Получение метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метоксипиколината (соединение 10)



В сухую 1-л колбу добавляли метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-йодопиколонат (50 г, 151 ммоль) и карбонат цезия (Cs_2CO_3 ; 99 г, 303 ммоль). Затем добавляли CH_3OH (378 мл), и раствор барботировали азотом в течение 10 мин. Добавляли 1,10-фенантролин (6.00 г, 30.3 ммоль) и йодид меди(I) (CuI ; 2.88 г, 15.13 ммоль), и колбу снабжали обратным холодильником и нагревали до 65°C в атмосфере азота. После 12 ч CuI (2.88 г, 15.13 ммоль) снова добавляли к реакционной смеси, и нагревание продолжали до тех пор, пока наблюдался расход йодопиколоната. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. К сырому остатку добавляли EtOAc (100 мл) и H_2O (100 мл). Слои разделяли, и водную фазу окисляли до pH 2 концентрированной HCl и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метоксипиколоновую кислоту.

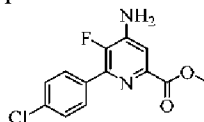
Сырую кислоту обрабатывали CH_3OH (200 мл), насыщенным хлоридом водорода (HCl ; г), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч. После расхода кислоты смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в Et_2O (100 мл) и промывали H_2O (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой сложный эфир очищали, используя систему очистки Teledyne ISCO с градиентом элюирующей системы EtOAc и гексаны, с последующей перекристаллизацией из воды, чтобы получить указанное в заголовке соединение (10.1 г, 36% общий выход для двух этапов) в виде твердого вещества пурпурного цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -135.15 (s); EIMS m/z 234.

Пример 27. Получение метил 4-амино-5-фтор-6-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиколината



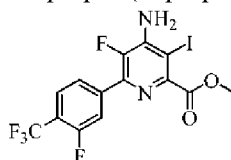
В 5-мл микроволновый сосуд добавляли метил 4-амино-6-хлор-5-фторпиколонат (500 мг, 2.44 ммоль), 2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (851 мг, 2.93 ммоль), фторид калия (KF ; 369 мг, 6.35 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (172 мг, 0.24 ммоль). Затем добавляли CH_3CN (3.0 мл) и H_2O (3.0 мл), и реакционный сосуд плотно закрывали и нагревали в микроволновом реакторе Biotage при 115°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (5 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×2 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали, используя систему очистки Teledyne ISCO с градиентом элюирующей системы EtOAc и гексаны, чтобы получить указанное в заголовке соединение (570 мг, 70%) в виде твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (dt, $J=12.3, 6.2$ Гц, 3H), 7.52 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -59.96, -59.99, -115.69, -144.18, -144.20; ESIMS m/z 333.21 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Метил 4-амино-6-(4-хлорфенил)-5-фторпиколонат



Используя процедуру для примера 27, указанное в заголовке соединение выделяли в виде не совсем белого твердого вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (d, $J=7.4$ Гц, 2H), 7.58 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J=6.3$ Гц, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -145.01; ESIMS m/z 281.48 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 279.85 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

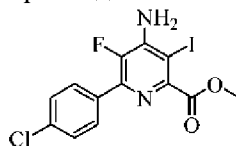
Пример 28. Получение метил 4-амино-5-фтор-6-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-йодопиколината



Метил 4-амино-5-фтор-6-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)пиколонат (500 мг, 1.51 ммоль) растворяли в CH_3OH (0.6 мл) в круглодонной колбе. Добавляли йодную кислоту (123 мг, 0.542 ммоль) и йод (306 мг, 1.204 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой

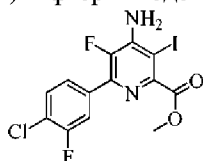
в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растворяли в Et₂O и промывали 10% тиосульфатом натрия (Na₂SO₃; 2×5 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, с получением метил 4-амино-5-фтор-6-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-йодопиколлината (635 мг 92%): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.93 (dd, J=14.8, 6.8 Гц, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -60.02 (t, J=12.4 Гц), -115.50 (td, J=12.2, 7.6 Гц), -139.91 (s); ESIMS m/z 459.62 ([M+H]⁺).

Метил 4-амино-6-(4-хлорфенил)-5-фтор-3-йодопиколлинат



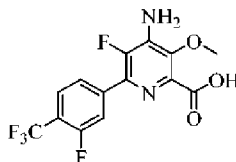
Используя процедуру для примера 28, указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества красного цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.85 (dd, J=8.5, 1.1 Гц, 2H), 7.57 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.75 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -140.67; ESIMS m/z 407.69 ([M+H]⁺).

Метил 4-амино-6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-3-йодопиколлинат (соединение 91)



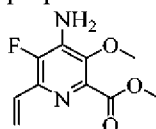
Используя процедуру для примера 28, указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества бледно-розового цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.77-7.84 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -140.15, -115.85. ESIMS m/z 425 ([M+H]⁺), 423 ([M-H]⁻).

Пример 29. Получение 4-амино-5-фтор-6-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-метокси-3-йодопиколлиновой кислоты (соединение 11)



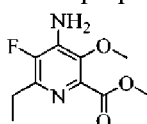
Метил 4-амино-5-фтор-3-йодопиколлинат (0.2 г, 0.437 ммоль), Cs₂CO₃ (0.284 г, 0.873 ммоль), 1,10-фенантролин (17 мг, 0.087 ммоль) и CuI (8.3 мг, 0.044 ммоль) помещали в сухую круглодонную колбу в атмосфере азота. Добавляли CH₃OH (4.4 мл), и реакционную смесь нагревали при 70°C до полного распада йодопиколлината. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Сырой остаток окисляли 2 М HCl и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.126 г, 80%) в виде полу-твердого вещества красного цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.83-7.63 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.08 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -59.91, -59.93, -59.94, -115.72, -115.75, -140.39; ESIMS m/z 347.81 ([M-H]⁻).

Пример 30. Получение метил 4-амино-5-фтор-3-метокси-6-винилпиколлината (соединение 12)



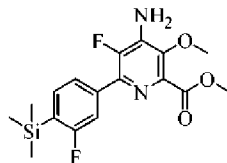
Смесь метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метокси-3-йодопиколлината (405 мг, 1.73 ммоль), трибутил(винил)станнана (1.097 г, 3.46 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (181 мг, 0.26 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (3.5 мл) нагревали при 120°C в микроволновом реакторе Biotage в течение 30 мин. Посредством колоночной хроматографии (0-40% EtOAc/гексаны) сырой реакционной смеси обеспечивали указанное в заголовке соединение (0.38 г, 97%) в виде желтого масла: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.88 (ddd, J=17.5, 11.1, 1.4 Гц, 1H), 6.33 (dd, J=17.5, 1.6 Гц, 1H), 5.57 (ddd, J=11.1, 1.6, 0.7 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -143.2; ESIMS m/z 227 ([M+H]⁺).

Пример 31. Получение метил 4-амино-6-этил-5-фтор-3-метокси-3-йодопиколлината (соединение 13)



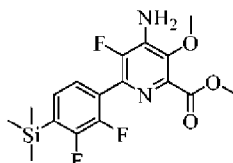
К метил 4-амино-5-фтор-3-метокси-6-винилпиколинату (0.32 г, 1.42 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 10% палладия-на-угле (Pd/C; 0.16 г, 0.15 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи, фильтровали через целит и концентрировали, чтобы получить метил 4-амино-6-этил-5-фтор-3-метокси-пиколинат (0.21 г, 0.92 ммоль) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 110.5-113.0°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.41 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (qd, $J=7.6$, 2.7 Гц, 2H), 1.26 (t, $J=7.6$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 165.2, 148.6, 146.2, 144.2, 136.8, 136.1, 61.5, 52.7, 25.3, 12.9; ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -142.6; EIMS m/z 228.

Пример 32. Получение метил 4-амино-5-фтор-6-(3-фтор-4-(триметилсилил)фенил)-3-метокси-пиколината (соединение 14)



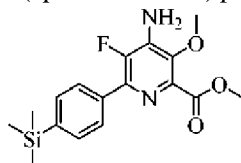
В 5-мл микроволновую безопасную емкость добавляли метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метокси-пиколинат (0.400 г, 1.705 ммоль), (2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилан (0.690 г, 2.344 ммоль), KF (0.297 г, 5.11 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.120 г, 0.170 ммоль). Добавляли смесь H_2O (1 мл) и CH_3CN (2 мл), и реакционную емкость закрывали и помещали в микроволновой реактор-инициатор Biotage на 20 мин при 115°C с внешним инфракрасным (IR)-датчиком для контроля температуры с боковой стенки сосуда. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (25 мл) и H_2O (25 мл), и органический слой фильтровали через ватную пробку. Дополнительную экстракцию с использованием EtOAc (25 мл) объединяли с CH_2Cl_2 и продукт сушили над Na_2SO_4 (50 г). После фильтрации объединенных органических фаз через ватную пробку и концентрирования на ротационном испарителе остаток очищали, используя систему очистки Teledyne ISCO с градиентом элюирующей системы CH_2Cl_2 и EtOAc, чтобы получить указанное в заголовке соединение (333 мг, 53%) в виде светло-розового масла: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 7.46 (dd, $J=7.6$, 5.9 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 0.33 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -100.72, -140.12; ESIMS m/z 367 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 33. Получение метил 4-амино-6-(2,3-дифтор-4-(триметилсилил)фенил)-5-фтор-3-метокси-пиколината (соединение 15)



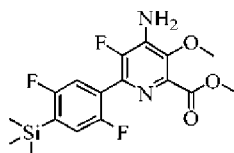
В 20-мл микроволновую емкость добавляли метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метокси-пиколинат (0.80 г, 3.41 ммоль), (2,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилан (1.28 г, 4.09 ммоль), карбонат натрия (Na_2CO_3 ; 0.36 г, 3.41 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.24 г, 0.34 ммоль). Затем добавляли CH_3CN (5.7 мл) и H_2O (5.7 мл), и реакционную емкость плотно закрывали, нагревали в микроволновом реакторе Biotage до 115°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл). Органический слой отделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2x2 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали, используя систему очистки Teledyne ISCO с градиентом элюирующей системы EtOAc и гексаны, чтобы получить метил 4-амино-6-(2,3-дифтор-4-(триметилсилил)фенил)-5-фтор-3-метокси-пиколинат (0.99 г, 75%) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 123-125°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 (ddd, $J=7.6$, 5.5, 1.1 Гц, 1H), 7.20 (ddd, $J=7.7$, 4.5, 1.4 Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 0.41-0.28 (m, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -127.39, -127.45, -127.46, -137.48, -137.56, -140.78, -140.85, -140.86, -140.92; ESIMS m/z 383.20 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Метил 4-амино-5-фтор-3-метокси-6-(4-(триметилсилил)фенил)пиколинат (соединение 16)



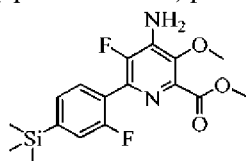
Используя методику из примера 33, указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества красного цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80-7.70 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 6.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -141.15; ESIMS m/z 349.59 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 34. Получение метил 4-амино-6-(2,5-дифтор-4-(триметилсилил)фенил)-5-фтор-3-метоксипиколината (соединение 17)



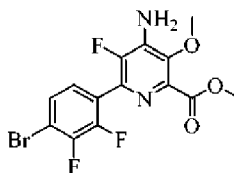
(2,5-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил) триметилсилан (1.785 г, 4.69 ммоль, 82% чистота), метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метоксипиколинат (1 г, 4.26 ммоль), Na_2CO_3 (0.542 г, 5.11 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.299 г, 0.426 ммоль) суспендировали в смеси 3:1 CH_3CN (7.99 мл) и H_2O (2.66 мл) в микроволновом сосуде. Реакционную смесь подвергали действию излучения при 90°C в течение 20 мин. Реакцию контролировали посредством тонкослойной хроматографии (TLC) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (UPLC). Смесь выливали в полунасыщенный водный раствор NaCl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , ISCO, 120 г колонка, градиент гексаны/ EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0.977 г, 60%) в виде твердого вещества желтого цвета: температура плавления $137\text{--}139^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.23 (dd, $J=7.9$, 5.1 Гц, 1H), 7.12 (dd, $J=9.3$, 4.0 Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 0.33 (d, $J=0.8$ Гц, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -107.12, -121.88, -137.27; ESIMS m/z 384 ($[\text{M}]^+$).

Метил 4-амино-5-фтор-6-(2-фтор-4-(триметилсилил)фенил)-3-метоксипиколинат (соединение 18)



Используя методику из примера 34, указанное в заголовке соединение выделяли в виде твердого вещества желтого цвета: температура плавления $127\text{--}129^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.56 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.37 (dd, $J=7.5$, 0.7 Гц, 1H), 7.26 (dd, $J=10.1$, 0.8 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 0.28 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -116.17, -137.36; ESIMS m/z 367 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

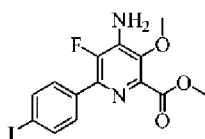
Пример 35. Получение метил 4-амино-6-(4-бром-2,3-дифторфенил)-5-фтор-3-метоксипиколината (соединение 19)



Метил 4-амино-5-фтор-3-метокси-6-(4-(триметилсилил)фенил)пиколинат (300 мг, 0.78 ммоль) растворяли в CH_3CN (3.9 мл) и затем добавляли бром (0.402 мл, 7.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь разделяли между CH_2Cl_2 (2 мл) и H_2O (1 мл) и добавляли 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 мл). Слои разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (3×2 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Продукт очищали, используя систему очистки Teledyne ISCO с градиентом элюирующей смеси EtOAc и гексаны, чтобы получить указанное в заголовке соединение (123 мг, 40%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67 (ddd, $J=8.3$, 6.3, 1.7 Гц, 1H), 7.40-7.27 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -131.44, -131.45, -131.46, -131.50, -131.50, -131.51, -131.52, -136.12, -136.14, -136.19, -136.20, -136.22, -136.26, -136.28, -138.65, -138.72; ESIMS m/z 392.06 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Соединения 20-22 в табл. 1 синтезировали, как в примере 35.

Пример 36. Получение метил 4-амино-5-фтор-6-(4-йодофенил)-3-метоксипиколината (соединение 23)

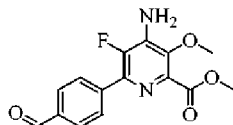


Метил 4-амино-5-фтор-3-метокси-6-(4-(триметилсилил)фенил)пиколинат (239 мг, 0.686 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (3.4 мл) и монохлориде йода (78 мкл, 1.557 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь гасили 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Продукт очищали посредством

RP-HPLC (CH₃CN/H₂O) с выходом указанного в заголовке соединения (270 мг, 98%) в виде твердого вещества оранжевого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -140.64; ESIMS m/z 403.61 ([M+H]⁺).

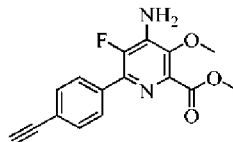
Соединения 24-28 в табл. 1 и метил 4-амино-6-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-5-фтор-3-метоксипиридинат синтезировали, как в примере 36.

Пример 37. Получение метил 4-амино-5-фтор-6-(4-формилфенил)-3-метоксипиридината (соединение 29)



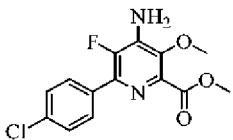
В 5-мл безопасный микроволновый добавляли метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метоксипиридинат (0.400 г, 1.705 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензальдегид (0.435 г, 1.875 ммоль), KF (0.297 г, 5.11 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (0.120 г, 0.170 ммоль). Добавляли смесь H₂O (1 мл) и CH₃CN (2 мл), и реакционный сосуд закрывали и помещали в микроволновый реактор-инициатор Biotage на 20 мин при 115°C с внешним инфракрасным (IR)-датчиком для контроля температуры с боковой стенки сосуда. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (25 мл) и H₂O (25 мл), и органический слой фильтровали через ватную пробку. Дополнительную экстракцию с использованием EtOAc (25 мл) объединяли с CH₂Cl₂ и продукт сушили над Na₂SO₄ (50 г). После фильтрации объединенных органических фаз через ватную пробку и концентрирование на ротационном испарителе, остаток очищали, используя систему очистки Teledyne ISCO с градиентом элюирующей смеси CH₂Cl₂ и EtOAc, чтобы получить указанное в заголовке соединение (335 мг, 65%) в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.3, 1.5 Гц, 2H), 8.03-7.93 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -139.69; ESIMS m/z 305 ([M+H]⁺), 303 ([M-H]⁻).

Пример 38. Получение метил 4-амино-6-(4-этинилфенил)-5-фтор-3-метоксипиридината (соединение 30)



В 20-мл реакционный сосуд добавляли метил 4-амино-5-фтор-6-(4-формилфенил)-3-метоксипиридинат (0.41 г, 1.347 ммоль), K₂CO₃ (0.372 г, 2.69 ммоль) и CH₃OH (20 мл). Затем добавляли диметил 1-диазо-2-оксопропилфосфонат (0.311 г, 1.617 ммоль) одной порцией. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли Et₂O (50 мл) и промывали 5% NaHCO₃ (25 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ (5 г), фильтровали и концентрировали на ротационном испарителе. Полученный остаток очищали, используя систему очистки Teledyne ISCO с системой градиентного элюирования CH₂Cl₂ и EtOAc, чтобы получить указанное в заголовке соединение (297 мг, 73%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93-7.85 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -139.97; ESIMS m/z 301 ([M+H]⁺), 299 ([M-H]⁻).

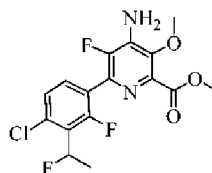
Пример 39. Получение метил 4-амино-6-(4-хлорфенил)-5-фтор-3-метоксипиридината (соединение 31)



К раствору метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метоксипиридината (200 мг, 0.852 ммоль) в CH₃CN (1.246 мл) и H₂O (1.246 мл) добавляли 2-(4-хлорфенил)-1,3,2-диоксаборинан (251 мг, 1.279 ммоль), KF (149 мг, 2.56 ммоль), палладия(II) ацетат (Pd(OAc)₂; 19.14 мг, 0.085 ммоль) и трифенилфосфин-3,3',3''-трисульфокислоты тринатриевую соль (100 мг, 0.170 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали в настольном микроволновом реакторе Biotage при 150°C в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали H₂O. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии (элюирование 10% EtOAc/40% CH₂Cl₂/50% гексаны), чтобы получить указанное в заголовке соединение (191 мг, 72.1%) в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета: температура плавления 93-94°C; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 7.96 (dd, J=8.8, 1.4 Гц, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), ESIMS m/z 311 ([M+H]⁺), 309 ([M-H]⁻).

Соединение 32 из табл. 1 синтезировали, как в примере 39.

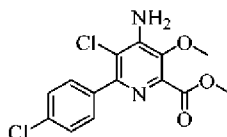
Пример 40. Получение метил 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-(1-фторэтил)фенил)-5-фтор-3-метоксипиколината (соединение 33)



Метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метоксипиколинат (0.400 г, 1.705 ммоль), 2-(4-хлор-2-фтор-3-(1-фторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (полученный, как описано в WO2009029735 A1 20090305; 0.671 г, 2.216 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.120 г, 0.170 ммоль) и KF (0.258 г, 4.43 ммоль) объединяли со смесью 1:1 CH_3CN (2.84 мл) и H_2O (2.84 мл). Реакционную смесь подвергали излучению в микроволновом реакторе Biotage при 115°C в плотно закрытом сосуде в течение 20 мин. Охлажденную реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органическую фазу сушили и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , градиент 5-40% EtOAc в гексане), чтобы получить указанное в заголовке соединение (0.545 г, 81%) в виде липкого твердого вещества коричнево-оранжевого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.53-7.46 (m, 1H), 7.29 (dt, $J=8.4, 1.1$ Гц, 1H), 6.39-6.03 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.97 (d, $J=2.1$ Гц, 6H), 1.85-1.68 (m, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -113.81, -113.87, -113.90, -113.95, -137.05, -137.14, -175.47, -175.52; ESIMS m/z 375 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 373 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

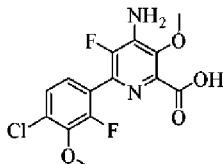
Соединения 34-43 и 69 из табл. 1 синтезировали, как в примере 40.

Пример 41. Получение метил 4-амино-5-хлор-6-(4-хлорфенил)-3-метокси-пиколината (соединение 44)



В 5-мл микроволновый сосуд добавляли метил 4-амино-6-бром-5-хлор-3-метоксипиколинат (200 мг, 0.677 ммоль), 4-хлорфенилбороновую кислоту (116 мг, 0.744 ммоль), KF (102 мг, 1.760 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (48 мг, 0.068 ммоль). Затем добавляли CH_3CN (1.1 мл) и H_2O (1.1 мл), и реакционный сосуд плотно закрывали и нагревали в микроволновом реакторе Biotage при 115°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (3 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали EtOAc (2x2 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали, используя систему очистки Teledyne ISCO с системой градиентного элюирования EtOAc и гексаны, чтобы получить указанное в заголовке соединение (106 мг, 47%) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления $139-141^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ESIMS m/z 326.00 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

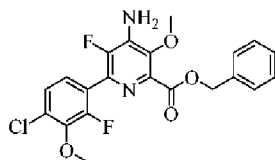
Пример 42. Получение 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-5-фтор-3-метоксипиколиновой кислоты (соединение 45)



Метил 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-5-фтор-3-метоксипиколинат (0.77 г, 2.15 ммоль) растворяли в CH_3OH (14 мл) и добавляли 2н. гидроксид натрия (NaOH; 4.3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, окисляли 2н. HCl и концентрировали, чтобы удалить большую часть CH_3OH . Осадок, который образовывался, отфильтровывали, промывали H_2O и сушили под вакуумом, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (668 мг, 90%) белого цвета: температура плавления $143-146^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30 (dd, $J=8.5, 1.6$ Гц, 1H), 7.19 (dd, $J=8.4, 6.8$ Гц, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (d, $J=1.1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -128.66, -128.74, -134.93, -135.01; ESIMS m/z 345 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 343 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

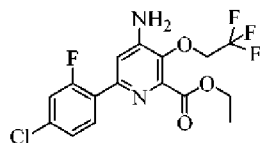
Соединения 46-65 и 70-71 из табл. 1 синтезировали, как в примере 42.

Пример 43. Получение бензил 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-5-фтор-3-метоксипиколината (соединение 66)



К раствору 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-5-фтор-3-метоксипиколиновой кислоты (140 мг, 0.406 ммоль) в DMSO (1.354 мл) добавляли K_2CO_3 (67.4 мг, 0.487 ммоль) и (бромметил)бензол (76 мг, 0.447 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 мин в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь затем разбавляли H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические экстракты отделяли от водного слоя в фазовом сепараторе Biotage. Органический слой затем концентрировали, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюирование 0-50% ацетон в гексанах), чтобы получить твердое вещество (125 мг, 69%) белого цвета: температура плавления 119°C; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 7.56-7.49 (m, 2H), 7.43-7.27 (m, 5H), 5.98 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.97 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 3.85 (s, 3H), ESIMS m/z 436 ($[M+H]^+$), 434 ($[M-H]^-$).

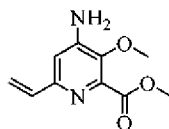
Пример 44. Получение этил 4-амино-6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(2,2,2-трифтор-этокси)пиколината (соединение 67)



К смеси 2,2,2-трифторэтанола (3.9 мл) и K_2CO_3 (54 мг, 3.9 ммоль) добавляли (Е)-этил 3-бром-6-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиколинат (полученный согласно Renga, J.M. et al. Публикация заявки США 2010/0311594 A1, декабрь 9, 2010 г; 450 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли Et_2O и промывали 1 М HCl. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (элюирование 0-50% $EtOAc$ /гексаны, с получением не совсем белого твердого вещества: (190 мг, 74%): температура плавления 123-135°C; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8.00 (t, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.15 (dd, $J=11.1, 2.0$ Гц, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.46 (m, 4H), 1.44 (t, $J=7.1$ Гц, 3H); ESIMS m/z 393 ($[M+H]^+$), 391 ($[M-H]^-$).

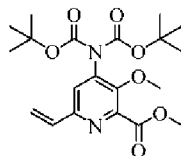
Соединение 68 из табл. 1 синтезировали, как в примере 44.

Пример 45. Получение метил 4-амино-3-метокси-6-винилпиколината (соединение 85)



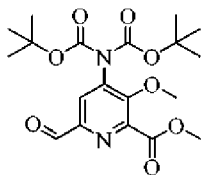
Метил 4-амино-6-бром-3-метоксипиколинат (1 г, 3.83 ммоль), трибутил(винил)станнан (1.822 г, 5.75 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0.403 г, 0.575 ммоль) в DCE (дихлорэтан) (12.77 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь абсорбировали на целите и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO, SiO_2 40г, гексан/ $EtOAc$ градиент 100:0 до 0:100), чтобы получить метил 4-амино-3-метокси-6-винилпиколинат (263 мг, 1.263 ммоль, 33% выход) в виде желтого масла. EIMS m/z 208; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.86 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=17.6, 10.9$ Гц, 1H), 5.98 (dd, $J=17.6, 1.0$ Гц, 1H), 5.42 (dd, $J=10.9, 1.0$ Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 165.94, 152.06, 148.02, 143.34, 141.60, 136.73, 118.02, 108.63, 61.49, 52.84.

Пример 46. Получение метил 4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-этинил-3-метоксипиридин-2-карбоксилата



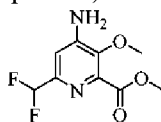
К раствору метил 4-амино-3-метокси-6-винилпиколината (0.263 г, 1.263 ммоль) в DCE (6.32 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (0.827 г, 3.79 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (0.023 г, 0.189 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь абсорбировали на целите и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO, SiO_2 , 24 г, гексан/ $EtOAc$ градиент 100:0 до 0:100), чтобы получить метил 4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-этинил-3-метоксипиридин-2-карбоксилат (382 мг, 0.935 ммоль, 74.0% выход) в виде бесцветного масла. ESIMS m/z 409 ($[M+H]^+$); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.30 (s, 1H), 6.81 (dd, $J=17.5, 10.9$ Гц, 1H), 6.08 (d, $J=17.4$ Гц, 1H), 5.51 (d, $J=11.1$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.42 (s, 18H).

Пример 47. Получение метил 4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-формил-3-метоксипиридин-2-карбоксилата



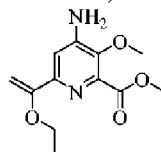
Озон барботировали через раствор метил 4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-этинил-3-метоксипиридин-2-карбоксилата (0.382 г, 0.935 ммоль) в CH_2Cl_2 (9.35 мл) при -78°C до тех пор, пока раствор не становился голубым. Кислород барботировали через реакционную смесь до тех пор, пока раствор не становился желтым, и добавляли трифенилфосфин (0.294 г, 1.122 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем абсорбировали на целите, остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO, SiO_2 24г, гексаны/ EtOAc градиент 100:0 до 0:100), чтобы получить метил 4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-формил-3-метоксипиридин-2-карбоксилат (279 мг, 0.680 ммоль, 72.7% выход) в виде светло-желтого масла. ESIMS m/z 411 ($[\text{M}-\text{H}]^+$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.43 (s, 18H).

Пример 48. Получение 4-амино-6-(дифторметил)-3-метоксипиколината (соединение 92)



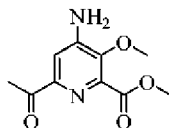
К охлажденному до 0°C раствору метил 4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-формил-3-метоксипиридин-2-карбоксилата (0.279 г, 0.680 ммоль) в CH_2Cl_2 (2.72 мл) добавляли деоксофтор (DE-OXO-FLUOR®) (0.251 мл, 1.360 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1ч (окончание реакции определяли, основываясь на данных TLC и LC). Затем добавляли TFA (1 мл), и реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO, SiO_2 12г, гексаны/ EtOAc градиент 100:0 до 0:100), чтобы получить метил 4-амино-6-(дифторметил)-3-метоксипиколонат (89 мг, 0.383 ммоль, 56.4% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESIMS m/z 233 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.06 (s, 1H), 6.54 (t, $J=55.4$ Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -114.65.

Пример 49. Получение 4-амино-6-(1-этоксивинил)-3-метоксипиколината



Метил 4-амино-6-бром-3-метоксипиколонат (2 г, 7.66 ммоль), трибутил(1-этоксивинил) станнан (4.15 г, 11.49 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0.807 г, 1.149 ммоль) в DCE (19.15 мл) перемешивали под микроволновым излучением (120°C , 30 мин). Реакция не была завершена (LC). Дополнительно добавляли реагент олово (1 экв.) и катализатор палладий (0.15 экв.), и реакционную смесь перемешивали под микроволновым излучением (120°C , 30 мин). Смесь абсорбировали на целите и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO, SiO_2 80 г, градиент 100:0 до 0:100 гексан/ EtOAc), чтобы получить метил 4-амино-6-(1-этоксивинил)-3-метоксипиколонат (1.68 г, 6.66 ммоль, 87% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. Температура плавления $72-73^\circ\text{C}$; EIMS m/z 253 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15 (s, 1H), 5.34 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.31 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (q, $J=7$ Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

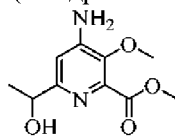
Пример 50. Получение метил 6-ацетил-4-амино-3-метоксипиколината



К раствору метил 4-амино-6-(1-этоксивинил)-3-метоксипиколината (1.68 г, 6.66 ммоль) в THF (44.4 мл) добавляли 2н. раствор хлористоводородной кислоты (6.66 мл, 13.32 ммоль). Молочно-белый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь чисто желтого цвета концентрировали. Остаток выливали в NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и сушили в вакууме, чтобы получить метил 6-ацетил-4-амино-3-метоксипиколонат (1.55 г, 6.91 ммоль, 104% выход) в виде твердого вещества оранже-

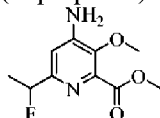
вого цвета, которое использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. ESIMS m/z 223 ($[M-H]^-$); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

Пример 51. Получение метил 4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-3-метоксипиколината



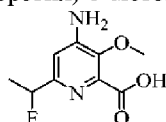
К охлажденному до $0^\circ C$ раствору метил 6-ацетил-4-амино-3-метоксипиколината (0.75 г, 3.35 ммоль) в MeOH (11.15 мл) добавляли борогидрид натрия (0.127 г, 3.35 ммоль) порционно. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (контролирование по TLC). Спустя 2 ч реакционную смесь выливали в $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (2 \times) и CH_2Cl_2 (1 \times). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и сушили в вакууме, чтобы получить метил 4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-3-метоксипиколинат (0.548 г, 2.422 ммоль, 72.4% выход) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.72 (s, 1H), 4.76 (q, $J=6.4$ Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.5$ Гц, 3H).

Пример 52. Получение метил 4-амино-6-(1-фторэтил)-3-метоксипиколината (соединение 83)



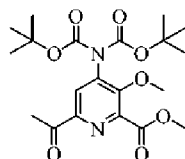
К охлажденной до $-10^\circ C$ (лед + NaCl) суспензии метил 4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-3-метоксипиколината (0.3 г, 1.326 ммоль) в хлороформе (6.63 мл) добавляли по каплям трифлатную кислоту (0.141 мл, 1.591 ммоль), сопровождая Deoxo-Fluor® (0.257 мл, 1.392 ммоль). Суспензию перемешивали при $-10^\circ C$ (LC контроль). Спустя 2 ч, реакционную смесь выливали в $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3 \times). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO, SiO_2 24 г, градиент 100:0 до 0:100 гексан/EtOAc), чтобы получить метил 4-амино-6-(1-фторэтил)-3-метоксипиколинат (175 мг, 0.767 ммоль, 57.8% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESIMS m/z 227 ($[M-H]^-$); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 5.59 (dq, $J=47.6, 6.3$ Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.62 (dd, $J=24.6, 6.4$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -176.20.

Пример 53. Получение 4-амино-6-(1-фторэтил)-3-метоксипиколиновой кислоты (соединение 84)



К раствору метил 4-амино-6-(1-фторэтил)-3-метоксипиколината (0.125 г, 0.548 ммоль) в THF (2.74 мл) и MeOH (2.74 мл) добавляли 2н. раствор гидроксида натрия (0.822 мл, 1.643 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (LC контроль). Спустя 4 ч, реакционную смесь окисляли 2н. раствором HCl (1 мл) и затем концентрировали на роторном вакуумном испарителе. Полученное твердое вещество белого цвета растворяли в DMF + несколько капель воды и очищали посредством препааративной HPLC (обращенно-фазная ВЭЖХ, C18 колонка), чтобы получить 4-амино-6-(1-фторэтил)-3-метоксипиколиновую кислоту (98 мг, 0.458 ммоль, 84% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета. ESIMS m/z 213 ($[M-H]^-$); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.49 (dq, $J=47.7, 6.3$ Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.51 (d, $J=24.0$ Гц, 1H), 1.52 (dd, $J=24.5, 6.4$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -171.64.

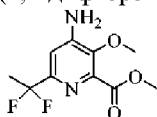
Пример 54. Получение метил 6-ацетил-4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метоксипиридин-2-карбоксилата



К раствору метил 6-ацетил-4-амино-3-метоксипиколината (0.800 г, 3.57 ммоль) в DCE (11.89 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (2.336 г, 10.70 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (0.065 г, 0.535 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь абсорбировали на целите и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO, SiO_2 , 40г, градиент 100:0 до 0:100 гексан/EtOAc), чтобы получить метил 6-ацетил-4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метоксипиридин-2-карбоксилат (1.34 г, 3.16 ммоль, 88% выход) в виде бесцветного масла. ESIMS m/z 425 ($[M+H]^+$); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.42 (s, 18H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 198.07, 165.21, 154.04, 150.15, 148.89, 143.72, 142.39, 124.67, 84.30,

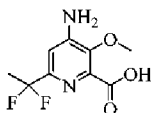
62.27,53.11,27.90,25.60.

Пример 55. Получение метил 4-амино-6-(1,1-дифторэтил)-3-метоксипиридин-2-карбоксилата (соединение 81)



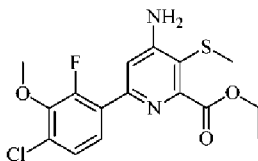
К раствору метил 6-ацетил-4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метоксипиридин-2-карбоксилата (0.7 г, 1.649 ммоль) в DCE (3.30 мл) добавляли Deохо-Fluor® (1.520 мл, 8.25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (LC контроль). Через 12 ч реакцию завершали, и смесь экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO, SiO₂ 24 г, градиент 100:0 до 0:100 гексан/EtOAc), чтобы получить метил 4-амино-6-(1,1-дифторэтил)-3-метоксипиридин-2-карбоксилат (336 мг, 1.365 ммоль, 83% выход) в виде оранжевого масла. ESIMS m/z 245 ([M-H]⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.06 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.98 (t, J=18.7 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -89.99.

Пример 56. Получение 4-амино-6-(1,1-дифторэтил)-3-метоксипиридиновой кислоты (соединение 82)



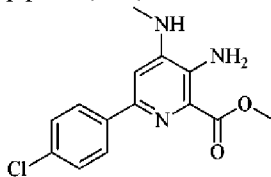
К раствору метил 4-амино-6-(1,1-дифторэтил)-3-метоксипиридин-2-карбоксилата (0.229 г, 0.930 ммоль) в THF (2.325 мл) и MeOH (2.325 мл) добавляли 2н. раствор гидроксида натрия (1.395 мл, 2.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (LC контроль). Через 4 ч реакционную смесь окисляли 2н. раствором HCl (2 мл) и затем концентрировали (на ротонном вакуумном испарителе). Полученное твердое вещество белого цвета растворяли в DMF и нескольких каплях воды и очищали посредством препаративной HPLC (обращено-фазная ВЭЖХ, C18 колонка), чтобы получить 4-амино-6-(1,1-дифторэтил)-3-метоксипиридиновую кислоту (188 мг, 0.810 ммоль, 87% выход) в виде оранжевого масла. EIMS m/z 208; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.86 (s, 1H), 6.71 (dd, J=17.6, 10.9 Гц, 1H), 5.98 (dd, J=17.6, 1.0 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=10.9, 1.0 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 165.94, 152.06, 148.02, 143.34, 141.60, 136.73, 118.02, 108.63, 61.49, 52.84.

Пример 57. Получение этил 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-(метилтио)пиридин-2-карбоксилата (соединение 88)



К раствору (Е)-метил 3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилата (200 мг, 0.44 ммоль) в DMSO (1.4 мл) добавляли K₂CO₃ (181 мг, 1.3 ммоль), сопровождая тиометилатом натрия (93 мг, 1.3 ммоль). Через 10 мин реакцию останавливали 1 М раствором HCl, и затем реакционную смесь экстрагировали простым диэтиловым эфиром. Органические фазы промывали соляным раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и очищали посредством хроматографии с силикагелем, элюируя 30% Et₂O в пентане с получением на выходе твердого вещества коричневого цвета (56 мг, 34%): температура плавления 93-94°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.67 (dd, J=8.6, 7.7 Гц, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (d, J=1.9 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.47 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.96 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.30 (d, J=1.7 Гц, 3H), 1.43 (t, J=7.1 Гц, 3H); ESIMS m/z 369 ([M-H]⁺).

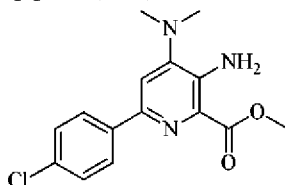
Пример 58. Метил 3-амино-6-(4-хлорфенил)-4-(метиламино)пиридин-2-карбоксилат (соединение 86)



К раствору (Е)-метил 3-хлор-6-(4-хлорфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0.254 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли 2 М метанамин в THF (0.8 мл, 1.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 30 мин и затем разбавляли H₂O. Продукт выбрасывало из раствора, и его собирали в воронку Бюхнера и сушили под вакуумом, чтобы получить твердое вещество коричневого цвета (49 мг, 66%): температура плавления 178-200°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.88 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.95 (s,

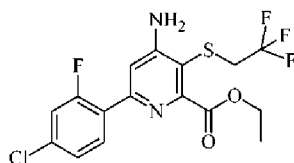
1H), 5.39 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.98 (d, J=5.1 Гц, 1H); ESIMS m/z 292 ([M+H]⁺), 290 ([M-H]⁻).

Пример 59. Метил 3-амино-6-(4-хлорфенил)-4-((диметиламино)пиколинат (соединение 87)



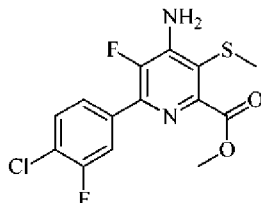
К раствору (Е)-метил 3-хлор-6-(4-хлорфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0.254 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли 2 М диметиламина в THF (0.8 мл, 1.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 30 мин и затем разбавляли H₂O. Полученную смесь экстрагировали Et₂O, сушили, концентрировали и очищали посредством хроматографии с силикагелем, элюируя 20% EtOAc в пентане, чтобы получить твердое вещество коричневого цвета. (45 мг, 58%); температура плавления 153-154°C, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.85 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.79 (s, 6H); ESIMS m/z 306 ([M+H]⁺).

Пример 60. Получение этил 4-амино-6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-((2,2,2-трифторэтил)тио)пиколината (соединение 89)



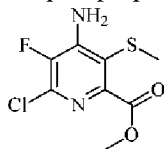
К раствору (Е)-этил 3-бром-6-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилата (200 мг, 0.43 ммоль) в 2,2,2-трифторэтантiola (1.4 мл) добавляли K₂CO₃ (235 мг, 1.7 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали посредством хроматографии с силикагелем, чтобы получить твердое вещество желтого цвета (130 мг, 75, 80% чистого, оставшиеся 20% представляли собой этил 3-амино-6-(4-хлор-2-фторфенил)-4-((2,2,2-трифторэтил)тио)пиколинат): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.02 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (m, 16H), 5.20 (s, 2H), 4.48 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.42 (q, J=10.0 Гц, 2H), 1.44 (t, J=7.1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -66.36 (s), -113.57 (s); ESIMS m/z 409 ([M+H]⁺), 407 ([M-H]⁻).

Пример 61. Получение метил 4-амино-6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-3-(метилтио)пиколината (соединение 93)



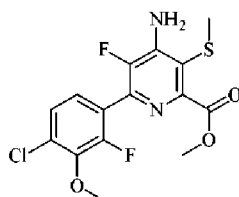
Метил 4-амино-6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-3-йодопиколинат (420 мг, 0.99 ммоль) и три-н-бутилметилтиостаннан (530 мг, 1.6 ммоль) растворяли в 5 мл сухого DMF. Раствор продували потоком азота в течение 10 мин, обрабатывали бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлоридом (70 мг, 0.01 ммоль) и медь(I) йодидом (19 мг, 0.01 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 5 ч добавляли дополнительно 350 мг, 1.0 ммоль, станнана, и нагревание продолжали в течение еще 8 ч. После охлаждения смесь перемешивали с 10 мл воды и 50 мл этилацетата и затем фильтровали через пробку из стекловаты, чтобы удалить твердые вещества желтого цвета. Органическую фазу отделяли и перемешивали с 25 мл 10% водного раствора бифторида калия в течение 30 мин. После фильтрации через диатомитовую землю раствор промывали 10 мл воды, 10 мл насыщенного NaCl, сушили (Na₂SO₃) и выпаривали. Сырой продукт очищали посредством хроматографии с силикагелем, используя градиент 0-40% этилацетат-гексан. После выпаривания растворителей маслянистый продукт перемешивали с гексаном, чтобы произвести белое твердое вещество, которое собирали путем фильтрации и сушили под вакуумом с получением 260 мг указанного продукта в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления 125-126°C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J=28.9, 9.5 Гц, 2H), 7.47 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -115.10, -143.40; ESIMS m/z 345 ([M+H]⁺), 343 ([M-H]⁻).

Пример 62. Получение метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-(метилтио)пиколината (соединение 74)



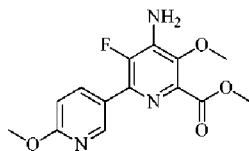
Метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-йодопиколинат (1.5 г, 4.6 ммоль), три-н-бутилметилтиостаннан (2.5 г, 7.3 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (320 мг, 0.46 ммоль) и медь(I) йодид (90 мг, 0.46 ммоль) объединяли с 15 мл сухого деаэрированного DMF и нагревали до 80°C. Через 3 ч добавляли другую часть 2.5 г станнана, и нагревание продолжали в течение 18 ч. После охлаждения смесь перемешивали с 25 мл 10% раствора бифторида калия в течение 20 мин. Гетерогенную смесь перемешивали с 100 мл этилацетата и фильтровали через диатомитовую землю, чтобы удалить творожистые твердые вещества. Отделенную органическую фазу промывали дважды 15 мл воды, 15 мл насыщенного NaCl, сушили (Na₂SO₃) и выпаривали. Продукт очищали посредством хроматографии с силикагелем, элюируя с градиентом 0-25% этилацетат-DCM. Вязкий остаток перемешивали с гексаном, чтобы получить описанный продукт (800 мг) в виде твердого вещества белого цвета. Температура плавления: 75-77°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.35 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -138.81. EIMS m/z 250.

Пример 63. Получение метил 4-амино-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-5-фтор-3-(метилтио)пиколината (соединение 94)



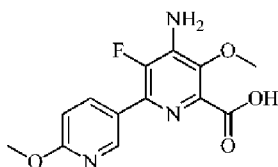
Метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-(метилтио)пиколинат (300 мг, 1.2 ммоль), 2-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (450 мг, 1.6 ммоль), фторид цезия (370 мг, 2.4 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (84 мг, 0.12 ммоль) объединяли в 5 мл смеси 1:1 ацетонитрил-вода и нагревали в микроволновом реакторе при 115°C в течение 30 мин. Смесь встряхивали с 30 мл этилацетата и 10 мл воды. Органическую фазу промывали 10 мл насыщенного NaCl, сушили (Na₂SO₃) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии с силикагелем с градиентом 0-40% этилацетат-гексан. Вязкий продукт перемешивали с гексаном, чтобы получить описанное соединение (60 мг) в виде твердого вещества белого цвета. Температура плавления: 113-117°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.27-7.24 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.98 (d, J=1.1 Гц, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -127.97, -128.06, -140.43, -140.52. ESIMS m/z 375 ([M+H]⁺), 373 ([M-H]⁻).

Пример 64. Получение метил 4-амино-3-фтор-5,6'-диметокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксилата (соединение 75)



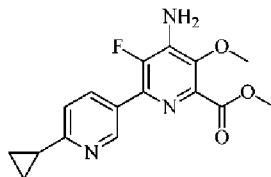
Метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метоксипиколинат (500 мг, 2.131 ммоль), (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (391 мг, 2.56 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) (78 мг, 0.107 ммоль) и фторид цезия (647 мг, 4.26 ммоль) в виде твердых веществ загружали в трубчатый сосуд. Трубку плотно закрывали и заполняли инертным газом. Твердые вещества затем разбавляли диоксаном (5700 мкл) и водой (1400 мкл). Полученную суспензию нагревали до 85°C в течение 18 ч. Реакционный раствор выливали в соляной раствор. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали (флэш-хроматография: силикагель, 5-50% EtOAc в гексане 16 CV; C₁₈ 5-100% ACN в H₂O 16 CV), чтобы получить метил 4-амино-3-фтор-5,6'-диметокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксилат (186 мг, 0.605 ммоль, 28.4% выход). ESIMS m/z 308 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 6.95 (dd, J=8.6, 0.8 Гц, 1H), 8.10 (ddd, J=8.6, 2.4, 1.1 Гц, 1H), 8.58 (t, J=2.0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -141.20.

Пример 65. Получение 4-амино-3-фтор-5,6'-диметокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты (соединение 78)



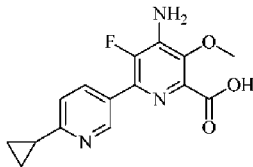
К раствору метил 4-амино-3-фтор-5,6'-диметокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксилата (100 мг, 0.325 ммоль) в THF (1.0 мл), MeOH (1.000 мл) и воде (0.500 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (60 мг, 1.430 ммоль) в виде твердого вещества. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор затем концентрировали под вакуумом до сухого состояния. Полученное твердое вещество суспендировали в H₂O, и pH доводили до 3.8, формируя осадок. Суспензию экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-амино-3-фтор-5,6'-диметокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты (80.1 мг, 0.273 ммоль, 84% выход). ESIMS m/z 294 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 6.95 (dd, J=8.7, 0.8 Гц, 1H), 8.15 (ddd, J=8.7, 2.4, 1.1 Гц, 1H), 8.61 (t, J=2.1 Гц, 1H), 13.02 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -141.78.

Пример 66. Получение метил 4-амино-6'-циклопропил-3-фтор-5-метокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксилата (соединение 76)



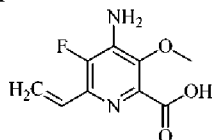
Метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-метоксипиридинат (500 мг, 2.131 ммоль) (~90% чистый), (6-циклопропилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (417 мг, 2.56 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор палладий(II) (78 мг, 0.107 ммоль) и фторид цезия (647 мг, 4.26 ммоль) загружали в трубчатый сосуд в виде твердых веществ. Сосуд плотно закрывали и заполняли инертным газом. Твердые вещества затем разбавляли диоксаном (5.7 мл) и водой (1.4 мл). Полученную суспензию нагревали до 85°C в течение 18 ч. Реакционный раствор выливали в соляной раствор. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали (флэш-хроматография: силикагель, 5-50% EtOAc в гексане 16 CV; C₁₈ 5-100% ACN в H₂O 16 CV), чтобы получить метил 4-амино-6'-циклопропил-3-фтор-5-метокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксилат (0.218 г, 0.687 ммоль, 32.2% выход). ESIMS m/z 318 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0.99 (tt, J=7.6, 2.7 Гц, 4H), 2.17 (tt, J=7.8, 5.1 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.55 (s, 2H), 7.42 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.00 (ddd, J=8.2, 2.3, 1.2 Гц, 1H), 8.77 (t, J=2.0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -141.19.

Пример 67. Получение 4-амино-6'-циклопропил-3-фтор-5-метокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновой кислоты (соединение 77)



К раствору метил 4-амино-6'-циклопропил-3-фтор-5-метокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксилата (100 мг, 0.315 ммоль) в THF (1.00 мл), MeOH (1.000 мл) и воде (0.500 мл), добавляли гидрат гидроксида лития (65 мг, 1.549 ммоль) в виде твердых веществ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор затем концентрировали под вакуумом до сухости. Полученное твердое вещество суспендировали в H₂O, и pH доводили до 4.0, формируя осадок. Суспензию экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, чтобы получить 4-амино-6'-циклопропил-3-фтор-5-метокси-[2,3'-бипиридин]-6-карбоновую кислоту (50.0 мг, 0.165 ммоль, 52.3% выход). ESIMS m/z 304 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0.92-1.06 (m, 4H), 2.17 (tt, J=7.8, 5.1 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.42 (dd, J=8.3, 0.9 Гц, 1H), 8.05 (ddd, J=8.2, 2.2, 1.1 Гц, 1H), 8.81 (t, J=2.0 Гц, 1H), 13.03 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -141.73.

Пример 68. Получение 4-амино-5-фтор-3-метокси-6-винилпиколиновой кислоты (соединение 95)

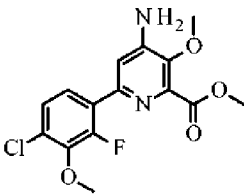
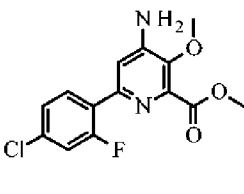
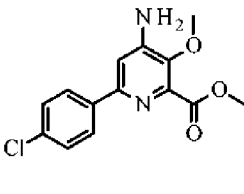
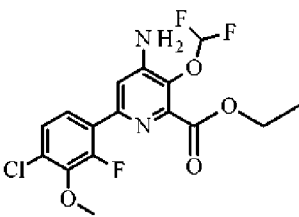


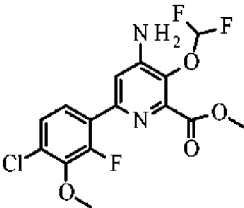
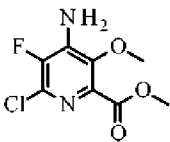
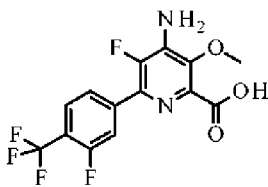
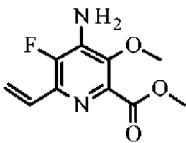
К раствору метил 4-амино-5-фтор-3-метокси-6-винилпиколината (140.0 мг, 0.619 ммоль) в THF (1.2 мл), MeOH (1.200 мл), воде (0.600 мл), добавляли гидрат гидроксида лития (78 мг, 1.857 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости. Полученный остаток разбавляли 2н. HCl и MeOH. Продукт очищали (C₁₈ 10-80% ACN в H₂O 12 CV), чтобы получить 4-амино-5-фтор-3-метокси-6-винилпиколиновую кислоту (79 мг, 0.372 ммоль, 60.2% выход). ESIMS m/z 213 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.73 (s, 3H), 5.50 (dd, J=11.0, 2.2 Гц, 1H), 6.20 (dd, J=17.3, 2.2 Гц, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.83 (ddd, J=17.3, 10.9, 1.7 Гц, 1H), 12.98 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -145.09.

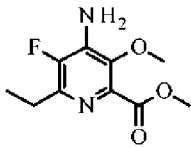
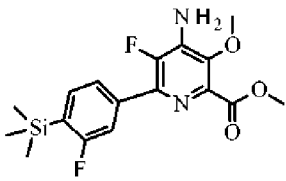
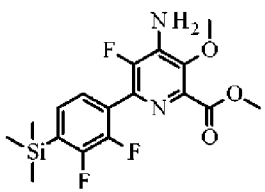
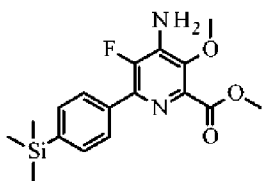
Таблица 1

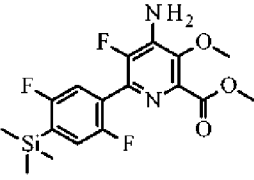
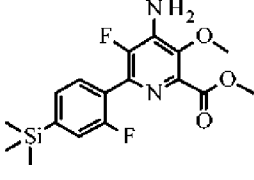
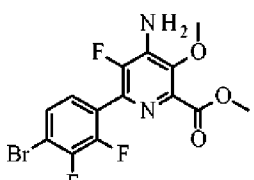
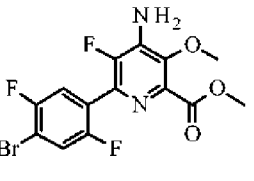
Структуры соединений в примерах

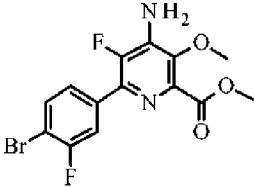
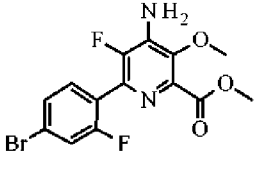
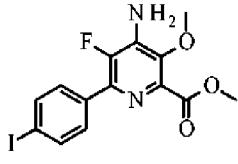
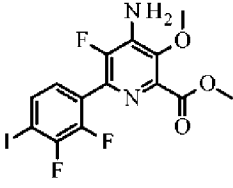
Номер Соединения	Структура	Получен, как описано в Примере:	Предшественник
1		9	Метил 4,6-дихлор-3-метоксипиколинат
2		10	Соединение 1
3		12	Метил 4-ацетамид-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-гидроксипиколинат
4		12	Метил 4-ацетамид-6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипиколинат

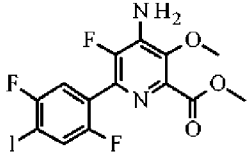
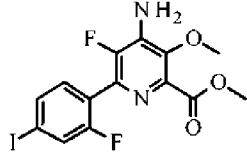
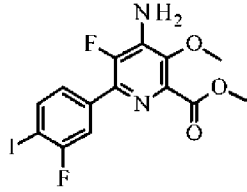
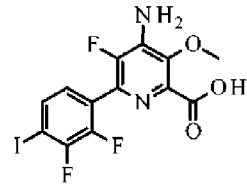
5		13	Соединение 3
6		13	Соединение 4
7		14	Метил 4-амино-6- бром-3- метоксипиколинат
8		19	2-Хлор-6-(4-хлор-2- фтор-3- метоксифенил)-3- (диформетокси)пири дин-4-амин

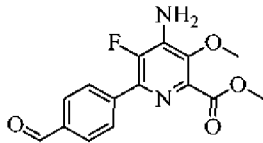
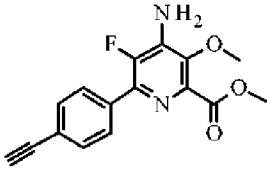
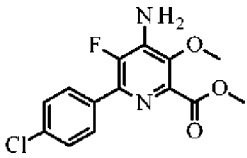
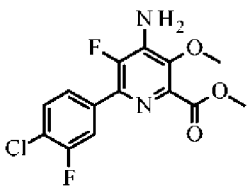
9		19	2-Хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-3-(дифторметокси)пиридин-4-амин
10		26	Метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-йодопиколонат
11		29	Метил 4-амино-5-фтор-3-йодопиколонат
12		30	Соединение 10

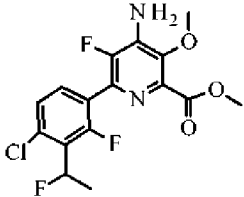
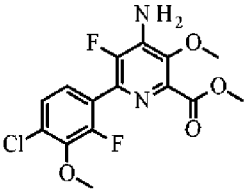
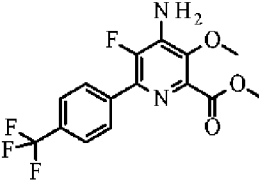
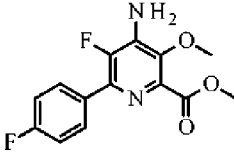
13		31	Соединение 12
14		32	Соединение 10; (2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилан
15		33	Соединение 10; (2,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилан
16		33	Соединение 10

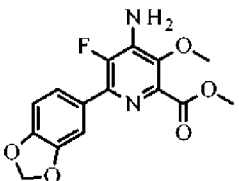
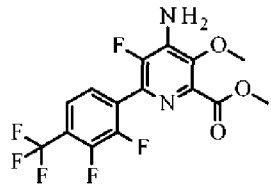
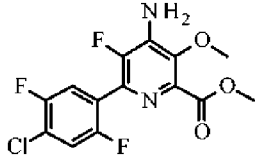
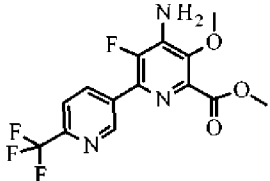
17		34	Соединение 10; (2,5-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилан
18		34	Соединение 10; (3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)триметилсилан
19		35	Соединение 15
20		35	Соединение 17

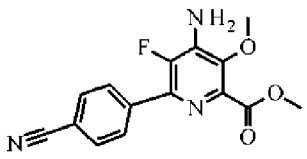
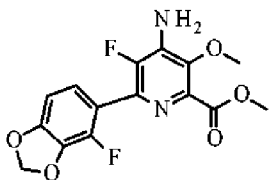
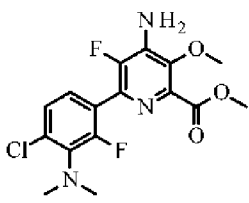
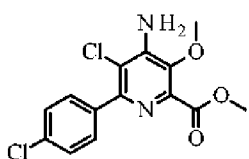
21		35	Соединение 14
22		35	Соединение 18
23		36	Соединение 16
24		36	Соединение 15

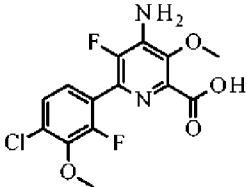
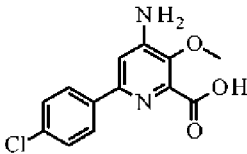
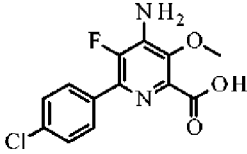
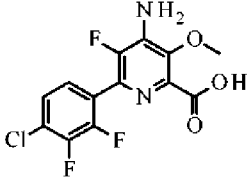
25		36	Соединение 17
26		36	Соединение 18
27		36	Соединение 14
28		42	Соединение 24

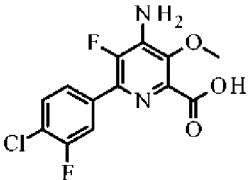
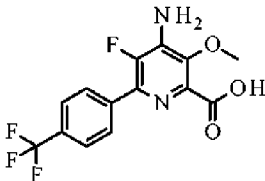
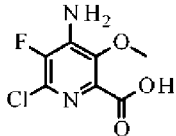
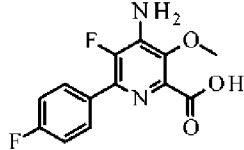
29		37	Соединение 10
30		38	Соединение 29
31		39	Соединение 10
32		39	Соединение 10

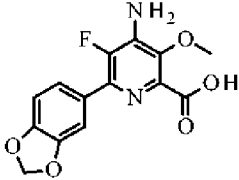
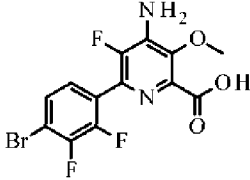
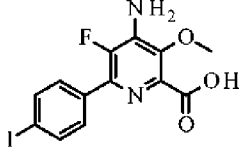
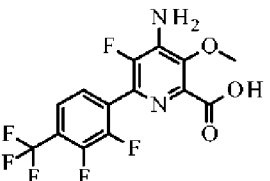
33		40	Соединение 10
34		40	Соединение 10
35		40	Соединение 10
36		40	Соединение 10

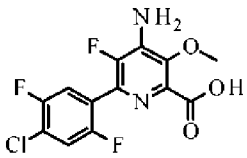
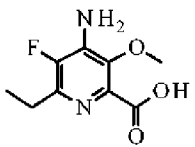
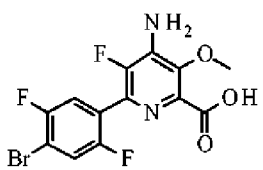
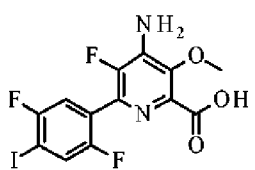
37		40	Соединение 10
38		40	Соединение 10
39		40	Соединение 10
40		40	Соединение 10

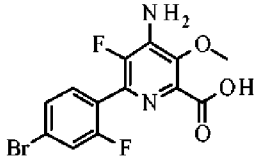
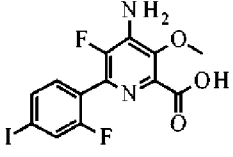
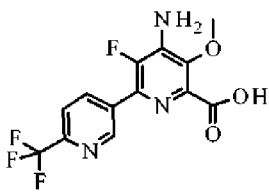
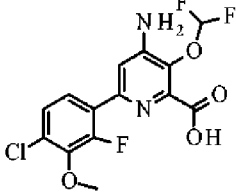
41		40	Соединение 10
42		40	Соединение 10
43		40	Соединение 10
44		41	метил 4-амино-6-бром-5-хлор-3-метоксипиколонат

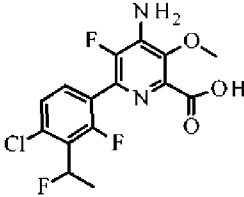
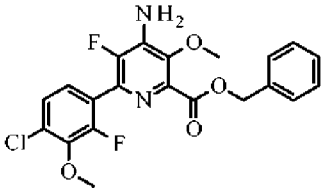
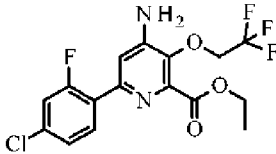
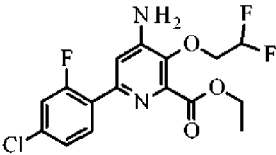
45		42	Соединение 5
46		42	Соединение 7
47		42	Соединение 31
48		42	Метил 4-амино-6-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-5-фтор-3-метоксипиколинат

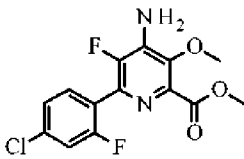
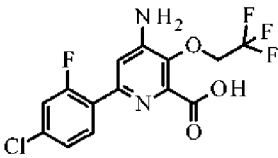
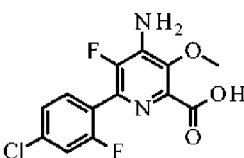
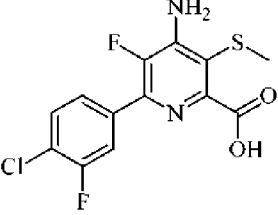
49		42	Соединение 32
50		42	Соединение 35
51		42	Соединение 10
52		42	Соединение 36

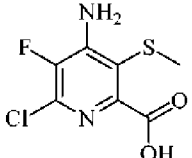
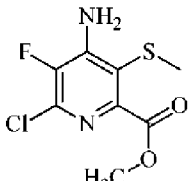
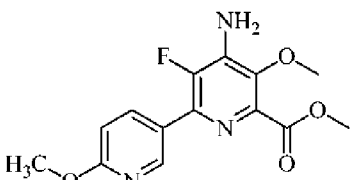
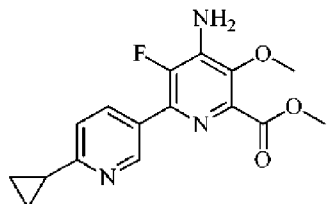
53		42	Соединение 37
54		42	Соединение 19
55		42	Соединение 23
56		42	Соединение 38

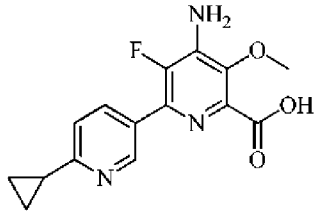
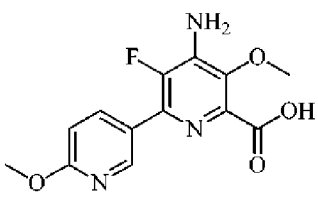
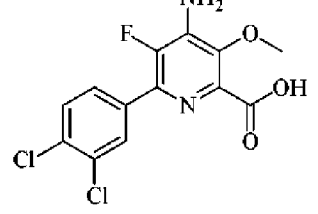
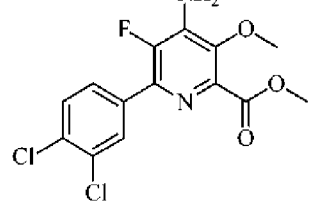
57		42	Соединение 39
58		42	Соединение 13
59		42	Соединение 20
60		42	Соединение 25

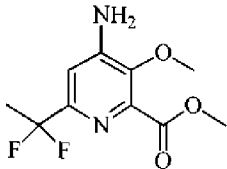
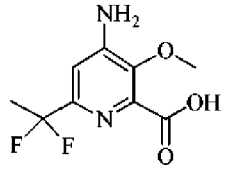
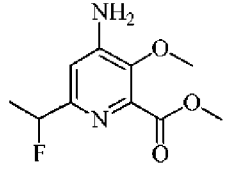
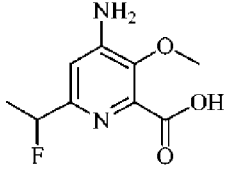
61		42	Соединение 22
62		42	Соединение 26
63		42	Соединение 40
64		42	Соединение 9

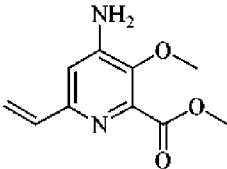
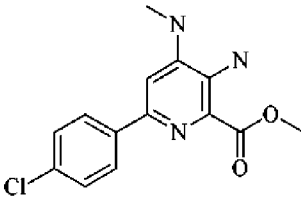
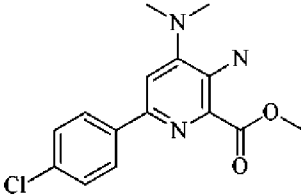
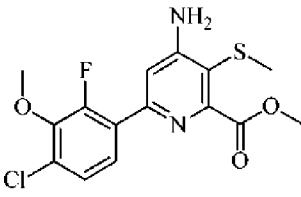
65		42	Соединение 33
66		43	Соединение 45
67		44	(E)-этил 3-бром-6-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиколонат
68		44	(E)-этил 3-бром-6-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиколонат

69		40	Соединение 10
70		42	Соединение 67
71		42	Соединение 69
72		42	Соединение 93

73		42	Соединение 74
74		62	метил 4-амино-6-хлор-5-фтор-3-йодопиколинат
75		64	Соединение 10
76		66	Соединение 10

77		67	Соединение 76
78		65	Соединение 75
79		65	Соединение 80
80		66	Соединение 10

81		55	метил 6-ацетил-4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метоксипиридин-2-карбоксилат
82		56	Соединение 81
83		52	метил 4-амино-6-(1-гидроксиэтил)-3-метоксипиридинат
84		53	Соединение 83

85		45	Метил 4-амино-6-бром-3-метоксипиколонат
86		58	(Е)-метил 3-хлор-6-(4-хлорфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилат
87		59	(Е)-метил 3-хлор-6-(4-хлорфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилат
88		57	(Е)-метил 3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилат

89		60	(E)-этил 3-бром-6-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(((метилсульфонил)окси)имино)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилат
91		28	метил 4-амино-6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фторпиколинат
92		48	метил 4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-формил-3-метоксипиридин-2-карбоксилат
93		61	Соединение 91
94		63	Соединение 74
95		68	Соединение 12

Таблица 2

Аналитические данные для соединений из табл. 1

Номер Соединения	Внешний вид	Температура плавления (°C)	ESIMS ¹ <i>m/z</i>	¹ H ЯМР (напряженность поля, растворитель) δ	Другой ЯМР (напряженность поля, растворитель) δ
1	Белое твердое вещество	78–79	EIMS <i>m/z</i> 216	(400 МГц, CDCl ₃) 6.76 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)	
2	Белое твердое вещество	119–121	EIMS <i>m/z</i> 250	(400 МГц, CDCl ₃) 5.04 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)	
3	Желтое масло		383 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 8.93 (d, <i>J</i> = 1.6 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.7 Гц, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.7 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (d, <i>J</i> = 1.0 Гц, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)	
4	Желтое масло		353 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 8.96 (d, <i>J</i> = 1.5 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.23 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 2.1, 0.6 Гц, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.0 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)	
5	Не совсем белое твердое вещество	114–118	341 ([M+H] ⁺), 339 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.8 Гц, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Гц, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 0.8 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H)	

6	Белое твердое вещество	139–144	311 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.96 (t, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Гц, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.6 Гц, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.0 Гц, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)	
7	Коричневое масло		291 ([M- H] ⁻)	(300 МГц, CDCl ₃) 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)	
8	Белое твердое вещество		391 ([M+H] ⁺), 389 ([M-H] ⁻)	(300 МГц, CDCl ₃) 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7.7 Гц, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1H), 6.72 (t, <i>J</i> = 75.1 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (q, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 0.8 Гц, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -79.74, -132.19
9	Белое твердое вещество	162–164	375 ([M-H] ⁺)	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.63 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.75 (t, <i>J</i> = 57 Гц, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.975 (d, <i>J</i> = 3 Гц, 3H)	

10	Пурпурное твердое вещество		EIMS m/z 234	(400 МГц, CDCl ₃) 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -135.15 (s)
11	Красное полутвердое вещество		347.81 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.83 – 7.63 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.08 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -59.91, -59.93, -59.94, -115.72, -115.75, -140.39
12	Желтая жидкость		227 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 6.88 (ddd, <i>J</i> = 17.5, 11.1, 1.4 Гц, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 17.5, 1.6 Гц, 1H), 5.57 (ddd, <i>J</i> = 11.1, 1.6, 0.7 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -143.2
13	Белое твердое вещество	110.5– 113.0	EIMS m/z 228	(400 МГц, CDCl ₃) 4.41 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (qd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Гц, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 3H)	¹³ C ЯМР (101 МГц, CDCl ₃) 146.2, 144.2, 136.8, 136.1, 61.5, 52.7, 25.3, 12.9; ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -142.6

14	Светло-розовое масло		367 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.8 Гц, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.9 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 0.33 (s, 9H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -100.72, -140.12
15	Белое твердое вещество	123–125	383.20 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.32 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 5.5, 1.1 Гц, 1H), 7.20 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 4.5, 1.4 Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 0.41 – 0.28 (m, 9H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -127.39, -127.45, -127.46, -137.48, -137.56, -140.78, -140.85, -140.86, -140.92
16	Красное твердое вещество		349.59 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 6.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -141.15
17	Желтое твердое вещество	137–139	384 ([M] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.1 Гц, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 9.3, 4.0 Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 0.33 (d, <i>J</i> = 0.8 Гц, 9H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -107.12, -121.88, -137.27

18	Желтое твердое вещество	127–129	367 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.56 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.7 Гц, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 10.1, 0.8 Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 0.28 (s, 9H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -116.17, -137.36
19	Белое твердое вещество		392.06 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.67 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.3, 1.7 Гц, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -131.44, -131.45, -131.46, -131.50, -131.50, -131.51, -131.52, -136.12, -136.14, -136.19, -136.20, -136.22, -136.26, -136.28, -138.65, -138.72
20	Оранжевое твердое вещество	116–118	391 ([M] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.40 (d, <i>J</i> = 6.0, 8.4 Гц, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 6.0, 8.4 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -113.12, -117.61, -137.22
21	Белое твердое вещество		375 ([M+H] ⁺), 372 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.75 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -107.19, -139.83
22	Оранжевое вязкое масло		373 ([M] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.48 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Гц, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.5 Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.97 (s, 6H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -111.54, -137.36
23	Оранжевое твердое вещество		403.61 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -140.64

24	Белое твердое вещество		EIMS m/z 439.33 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.84 – 7.70 (m, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -119.00, -119.06, -136.73, -136.80, -136.81, -136.87, -138.61, -138.69
25	Белое твердое вещество	127–129	439 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.0 Гц, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.8 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -100.21, -118.29, -137.17
26	Коричневое твердое вещество	dec	421 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Гц, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (s, 6H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -111.86, -137.30
27	Липкое оранжевое твердое вещество		421 ([M+H] ⁺), 420 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.5 Гц, 1H), 7.68 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 1.9, 1.1 Гц, 1H), 7.50 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -93.82, -139.71

28	Не совсем белое твердое вещество	145–147	425.22 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.15 (s, 1H), 7.86 – 7.71 (m, 1H), 7.21 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -119.08, -119.14, -136.61, -136.67, -136.69, -136.75, -139.25, -139.33
29	Желтовато- коричневое твердое вещество		305 ([M+H] ⁺), 303 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 10.08 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Гц, 2H), 8.03 – 7.93 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -139.69
30	Не совсем белое твердое вещество		301 ([M+H] ⁺), 299 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (s, 1H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -139.97
31	Желтовато- коричневое твердое вещество	93–94	311 ([M+H] ⁺), 309 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆) 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.4 Гц, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.91 (s, 1H)	

32	Розоватое твердое вещество	109–110	EIMS m/z 328	(400 МГц, ацетон- d_6) 7.93 – 7.78 (m, 2H), 7.72 – 7.61 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)	
33	Липкое коричнево- оранжевое твердое вещество		375 ([M+H] ⁺), 373 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.29 (dt, $J = 8.4, 1.1$ Гц, 1H), 6.39 – 6.03 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.97 (d, $J = 2.1$ Гц, 6H), 1.85 – 1.68 (m, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -113.81, -113.87, -113.90, -113.95, -137.05, -137.14, -175.47, -175.52
34	Не совсем белое твердое вещество	133.5– 135.5	360 ([M+H] ⁺), 358 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.27 – 7.21 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.98 - 3.97 (m, 9H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -128.8, -137.4
35	Не совсем белое твердое вещество	97–99	343.24 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 8.03 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 3.5$ Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -62.71, -140.31

36	Белое твердое вещество	141–143	295.49 ([M+H] ⁺), 293.04 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.92 – 7.75 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.9 Гц, 2H), 6.52 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -112.76, -141.18
37	Не совсем белое твердое вещество	110–112	321.1 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.09 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -140.87
38	Белое твердое вещество	139–141	379.57 ([M+H] ⁺), 377.49 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.75 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -59.83 (d, <i>J</i> = 12.5 Гц), -136.46 – -138.21 (m), -138.55 (d, <i>J</i> = 28.4 Гц), -140.24 – -141.37 (m)
39	Розовое твердое вещество	120–123	347 ([M+H] ⁺), 346 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.9, 6.1 Гц, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.0 Гц, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (m, 6H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -117.4, -120.8, -137.2

40	Белое твердое вещество	130–132	344 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 9.25 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -67.96, -140.19, -140.20, -140.21
41	Желто-оранжевое твердое вещество		302 ([M+H] ⁺), 300 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 8.08 – 8.00 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -139.91
42	Желтовато-коричневое твердое вещество		339 ([M+H] ⁺), 337 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.2, 6.4 Гц, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 8.2, 0.6 Гц, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -137.74, -139.47
43	Коричневое твердое вещество	113–115	372.44 ([M+H] ⁺), 370.49 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Гц, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.3 Гц, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -120.48, -120.55, -138.35, -138.42
44	Белое твердое вещество	139–141	326.00 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)	

45	Белое твердое вещество	143–146	345 ([M+H] ⁺), 343 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Гц, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.8 Гц, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (d, <i>J</i> = 1.1 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -128.66, -128.74, -134.93, -135.01
46	Не совсем белое твердое вещество	165	279 ([M+H] ⁺), 277 ([M- H] ⁻)	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.88 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)	
47	Белое твердое вещество		297 ([M+H] ⁺), 295 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.06 (s, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.3 Гц, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 5.5 Гц, 3H)	
48	Не совсем белое твердое вещество	151	333 ([M+H] ⁺), 331 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆) 7.58 – 7.48 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)	
49	Не совсем белое твердое вещество	137	315 ([M+H] ⁺), 313 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 4.9 Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)	

50	Белое твердое вещество	135–137	330.234 ([M+H] ⁺), 329.98 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.67 (s, 1H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -62.81, -137.90
51	Не совсем белое твердое вещество		221.46 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.22 (d, <i>J</i> = 68.3 Гц, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -137.53 (s)
52	Не совсем белое твердое вещество	149–151	281.8 ([M+H] ⁺), 279.7 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 12.97 (s, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.7 Гц, 2H), 6.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -112.85, -141.74
53	Белое твердое вещество	223–225	308.1 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.32 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -147.68
54	Белое твердое вещество		375.98 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.67 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.3, 1.7 Гц, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 6.9, 1.9 Гц, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (s, 2H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -131.62 (ddd, <i>J</i> = 22.9, 6.3, 1.7 Гц), -135.83 – -136.35 (m), -139.80 (d, <i>J</i> = 27.9 Гц)

55	Оранжевое твердое вещество		387.87 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 12.99 (d, <i>J</i> = 70.4 Гц, 1H), 7.96 – 7.77 (m, 2H), 7.71 – 7.54 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -141.18 (s)
56	Белое твердое вещество	133–135	367.2 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.14 (d, <i>J</i> = 72.7 Гц, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 19.3, 11.7 Гц, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -59.81 (d, <i>J</i> = 12.6 Гц), -137.11 – -138.15 (m), -139.22 (d, <i>J</i> = 29.8 Гц), -140.65 (dt, <i>J</i> = 25.2, 12.5 Гц)
57	Белое твердое вещество	153.5– 155.0	333 ([M+H] ⁺), 331 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.0 Гц, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.9 Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -117.2, -120.2, -135.0
58	Белое твердое вещество	148.5– 150.5	215 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 6.26 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (qd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Гц, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -139.6

59	Желтое твердое вещество	147–148	376 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.88 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.7 Гц, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.1 Гц, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -113.74, -117.64, -138.88
60	Белое твердое вещество	132–134	425 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.1 Гц, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.9 Гц, 1H), 6.57 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -101.29, -118.82, -138.86
61	Светло- коричневое твердое вещество	dec	359 ([M] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.69 (d, <i>J</i> = 9.8 Гц, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -111.91, -139.22
62	Светло- коричневое твердое вещество	143–145	407 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.6, 1.6 Гц, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Гц, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -112.65, -139.16
63	Белое твердое вещество	160–162	332 ([M+H] ⁺), 330 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.19 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 6.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -66.41, -141.10

64	Белое твёрдое вещество	169–171	363 ([M+H] ⁺)	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.6 Гц, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 73.4 Гц, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 0.8 Гц, 3H)	
65	Коричневое твёрдое вещество		361 ([M+H] ⁺), 359 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.58 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.17 (dq, <i>J</i> = 19.8, 6.4 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.73 (dd, <i>J</i> = 23.1, 6.6 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -114.32, -114.37, -114.39, -114.44, -139.01, -139.09, -172.70, -172.75
66	Белое твёрдое вещество	118	436 ([M+H] ⁺), 434 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆) 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 5.98 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 1.1 Гц, 3H), 3.85 (s, 3H)	
67	Не совсем белое твёрдое вещество	123–125	393 ([M+H] ⁺), 391 ([M-H] ⁻)	(300 МГц, CDCl ₃) 8.00 (t, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.0 Гц, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.46 (m, 4H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.1 Гц, 3H)	
68	Желтовато- коричневое твёрдое вещество			(300 МГц, CDCl ₃) 7.99 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.1 Гц, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 3H), 6.13 (tt, <i>J</i> = 55.0, 3.9 Гц, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 80.7 Гц, 2H), 4.47 (tt, <i>J</i> = 12.3, 6.2 Гц, 2H), 4.27 (td, <i>J</i> = 13.9, 3.9 Гц, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.1 Гц, 3H)	
69	Не совсем белое полутвёрдое вещество		329.0 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) -112.06, -112.14, -138.59, -138.67

70	Слабо-коричневое твердое вещество		365 ([M+H] ⁺), 363 ([M-H] ⁻)	(300 МГц, DMSO-d ₆) 7.95 (t, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.0 Гц, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.56 (q, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H)	
71	Белое твердое вещество		315.47 ([M+H] ⁺), 313.99 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Гц, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) -107.18, -107.26, -134.44, -134.52
72	Не совсем белое твердое вещество	168-170	331 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO) δ 13.38 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 11.1 Гц, 1H), 7.73 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -115.93, -143.45
73	Белое твердое вещество	176-178	237 ([M+H] ⁺), 235 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO) δ 13.58 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.23 (s, 2H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -140.08
74	Белое твердое вещество	75-77	EIMS <i>m/z</i> 250	(400 МГц, CDCl ₃) δ 5.35 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ -138.81

75			308 ([M+H] ⁺)	(400 MГц, DMSO-d6) δ 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 8.6, 0.8 Гц, 1H), 8.10 (ddd, J = 8.6, 2.4, 1.1 Гц, 1H), 8.58 (t, J = 2.0 Гц, 1H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- d6) δ -141.20
76			318 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO-d6) δ 0.99 (tt, J = 7.6, 2.7 Гц, 4H), 2.17 (tt, J = 7.8, 5.1 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.55 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 8.00 (ddd, J = 8.2, 2.3, 1.2 Гц, 1H), 8.77 (t, J = 2.0 Гц, 1H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- d6) δ -141.19
77			304 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO-d6) δ 0.92 - 1.06 (m, 4H), 2.17 (tt, J = 7.8, 5.1 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.42 (dd, J = 8.3, 0.9 Гц, 1H), 8.05 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Гц, 1H), 8.81 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 13.03 (s, 1H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- d6) δ -141.73

78			294 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO-d6) δ 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 8.7, 0.8 Гц, 1H), 8.15 (ddd, J = 8.7, 2.4, 1.1 Гц, 1H), 8.61 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 13.02 (s, 1H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- d6) δ -141.78
79			331 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO-d6) δ 3.78 (s, 3H), 6.54 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.84 (dt, J = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 13.10 (s, 1H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- d6) δ -140.72
80			331 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO-d6) δ 3.78 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 7.70 - 7.88 (m, 2H), 7.95 - 8.05 (m, 1H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- d6) δ -140.26
81	Оранжевое масло		245 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7.06 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.98 (t, J = 18.7 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ -89.99
82	Оранжевое масло		231 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO) δ 6.99 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.89 (t, J = 19.1 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -87.92

83	Белое твердое вещество		227 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) δ 6.91 (s, 1H), 5.59 (dq, <i>J</i> = 47.6, 6.3 Гц, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.62 (dd, <i>J</i> = 24.6, 6.4 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ -176.20
84	Оранжевое твердое вещество		213 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.49 (dq, <i>J</i> = 47.7, 6.3 Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.51 (d, <i>J</i> = 24.0 Гц, 1H), 1.52 (dd, <i>J</i> = 24.5, 6.4 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -171.64
85	Желтое масло		EIMS <i>m/z</i> 208	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 6.86 (s, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 17.6, 10.9 Гц, 1H), 5.98 (dd, <i>J</i> = 17.6, 1.0 Гц, 1H), 5.42 (dd, <i>J</i> = 10.9, 1.0 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)	¹³ C ЯМР (101 МГц, CDCl ₃) δ 165.94, 152.06, 148.02, 143.34, 141.60, 136.73, 118.02, 108.63, 61.49, 52.84
86	Коричневое твердое вещество	178-200	292 ([M+H] ⁺)	(300 МГц, CDCl ₃) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.98 (d, <i>J</i> = 5.1 Гц, 1H)	

87	Коричневое твердое вещество	153-154	306 ([M+H] ⁺)	(300 МГц, CDCl ₃) δ 7.85 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.79 (s, 6H)	
88	Коричневое твердое вещество	93-94	369 ([M-H] ⁻)	(300 МГц, CDCl ₃) δ 7.67 (dd, J = 8.6, 7.7 Гц, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.47 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.96 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 2.30 (d, J = 1.7 Гц, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Гц, 3H)	
89	Желтое твердое вещество		409 ([M+H] ⁺), 407 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8.02 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (m, 16H), 5.20 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.42 (q, J = 10.0 Гц, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ -66.36, -113.57
91			425 ([M+H] ⁺), 423 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7.77-7.84 (m, 1H), 7.68- 7.77 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- d ₆) δ -140.15, - 115.85.
92	Белое твердое вещество		233 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7.06 (s, 1H), 6.54 (t, J = 55.4 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ -114.65
93	Белое твердое вещество	125-126	345 ([M+H] ⁺), 343 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7.77 (dd, J = 28.9, 9.5 Гц, 2H), 7.47 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ -115.10, -143.40
94	Белое твердое вещество	113-117	375 ([M+H] ⁺), 373 ([M-H] ⁻)	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7.27 - 7.24 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.98 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ -127.97, -128.06, -140.43, -140.52
95	Желтовато- коричневое твердое вещество		213 ([M+H] ⁺)	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 3.73 (s, 3H), 5.50 (dd, J = 11.0, 2.2 Гц, 1H), 6.20 (dd, J = 17.3, 2.2 Гц, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.83 (ddd, J = 17.3, 10.9, 1.7 Гц, 1H), 12.98 (s, 1H).	¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- d ₆) δ -145.09 .

¹Если нет иных указаний, то данные масс-спектрометрии представляют собой данные tandemной масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI/MS).

Пример 69. Получение гербицидных композиций.

Следующие иллюстративные композиции, части и проценты представлены по массе (мас.%).

Эмульгирующиеся концентраты.

Композиция А

	<u>Масс. %</u>
Соединение 12	26.2
Полигликоль 26-3	5.2
Неионный эмульгатор-(ди-втор- бутил)фенилполи(оксипропилен)блок полимер с оксизетиленом). Содержание полиоксизетилена составляет около 12 моль.	
Witconate P12-20 (Анионный эмульгатор-кальций додецилбензол сульфат 60 масс. % активного вещества)	5.2
Aromatic 100 (Ароматический растворитель из ряда ксилолов)	63.4

Композиция В

	<u>Масс. %</u>
Соединение 66	3.5
Sunspray 11N (парафиновое масло)	40.0
Полигликоль 26-3	19.0
Олеиновая кислота	1.0
Ароматический растворитель из ряда ксилолов	36.5

Композиция С

	<u>Масс. %</u>
Соединение 68	13.2
Stepon C-65	25.7
Ethomeen T/25	7.7
Ethomeen T/15	18.0
Ароматический растворитель из ряда ксилолов	35.4

Эти концентраты могут быть разбавлены водой с получением эмульсий подходящих концентраций для подавления роста нежелательных растений.

Смачивающиеся порошки.

Композиция D

	<u>Масс %</u>
Соединение 46	26.0
Полигликоль 26-3	2.0
Polyfon H	4.0
Zeosyl 100 (осажденный гидратированный SiO ₂)	17.0
Глина Бардена + инертные компоненты	51.0

Композиция E

	<u>Масс %</u>
Соединение 55	62.4
Polyfon H (лигносульфонат натрия)	6.0
Sellogen HR (нафталинсульфонат натрия)	4.0
Zeosyl 100	27.6

Активный ингредиент соединяется с соответствующими носителями, и затем они смешиваются и перемалываются с образованием смачивающихся порошков с прекрасной способностью к смачиванию и образованию суспензий. Путем разбавления этих смачивающихся порошков с водой можно получить суспензии подходящих концентраций для подавления роста нежелательных растений.

Водо-диспергируемые гранулы.

Композиция F

	<u>Масс %</u>
Соединение 48	26.0
Sellogen HR	4.0
Polyfon H	5.0
Zeosyl 100	17.0
Каолинистая глина	48.0

Активный ингредиент добавляется к кремниевой кислоте, которая затем смешивается с другими ингредиентами и перемалывается в порошок. Этот порошок агломерируется с водой и просеивается, чтобы получить гранулы размером от 10 до +60 меш. Путем диспергирования этих гранул в воде можно получить суспензии подходящих концентраций для подавления роста нежелательных растений.

Гранулы.

Композиция G

	<u>WT%</u>
Соединение 58	5.0
Celetom MP-88	95.0

Активный ингредиент смешивается с полярным растворителем, таким как N-метил пирролидинон, циклогексанон, гамма-бутиролактон и другими, с носителем Celetom MP 88 или другими подходящими носителями. Полученные гранулы могут применяться вручную, с помощью механизма для нанесения гранул, с помощью самолета и другими способами для подавления роста нежелательных растений.

Композиция H

	<u>Масс %</u>
Соединение 28	1.0
Polyfon H	8.0
Nekal BA 77	2.0
Стеарат цинка	2.0
Глина Бардена	87.0

Все материалы смешиваются и измельчаются в порошок, затем добавляется вода, и эта смесь перемешивается до тех пор, пока не образуется паста. Смесь пропускается через экструдер с получением гра-

нул нужного размера.

Пример 70. Определение активности послевсходовых гербицидов.

Послевсходовые испытания I.

Семена или зерна желаемых видов испытуемых растений вносили в посадочную смесь Sun Gro Metro-Mix® 360, которая обычно имела pH от 6,0 до 6,8 и содержание органических веществ около 30%, в пластиковых горшках с площадью поверхности 64 кв.см. При необходимости, для обеспечения хорошего прорастания и здоровья растений, применяли обработку фунгицидами и/или другую химическую или физическую обработку. Растения выращивали в течение 7-21 дней в теплице с приблизительным световым периодом 15 ч, в которой поддерживали температуру около 23-29°C в течение дня и 22-28°C в течение ночи. Питательные вещества и воду добавляли на регулярной основе, а дополнительное освещение обеспечивали посредством потолочных металлогалогенных 1000-ваттных ламп по мере необходимости. Растения использовали для тестирования, когда они достигали стадии первого или второго настоящего листочка.

Взвешенное количество, определенное по самой высокой норме, подлежащей испытанию, каждого тестируемого соединения помещали в 25 мл стеклянный сосуд и растворяли в 4 мл смеси из 97:3 об.ч. ацетона и DMSO, чтобы получить концентрированные маточные растворы. Если тестируемое соединение растворялось плохо, смесь нагревали и/или обрабатывали ультразвуком. Полученные концентрированные маточные растворы разбавляли 20 мл водной смеси, содержащей ацетон, воду, изопропиловый спирт, DMSO, концентрат растительного масла Atplus 411F и поверхностно-активное вещество Triton® X-155 в объемном отношении 48.5:39:10:1.5:1.0:0.02 для получения растворов для распыления, содержащих самые высокие нормы расхода. Дополнительные нормы расхода получали последовательным разбавлением 12 мл раствора с высокой нормой расхода раствором, содержащим 2 мл смеси 97:3 об.ч. ацетона и DMSO, и 10 мл в водной смеси, содержащей ацетон, воду, изопропиловый спирт, DMSO, концентрат растительного масла Atplus 411F и поверхностно-активное вещество Triton X-155 в объемном соотношении 48.5:39:10:1.5:1.0:0.02, чтобы получить 1/2X, 1/4X, 1/8X и 1/16X части от высокой нормы расхода. Требуемые количества соединения базируются на 12 мл применяемого объема при расходе 187 л/га. Композиционные соединения применяли к растительному материалу с помощью потолочного распылителя (Mandel track), оборудованного 8002E калиброванной насадкой, чтобы подавать 187 л/га над областью применения в 0.503 кв.м при высоте распыления 18 дюймов (43 см) выше средней высоты растения. Контрольные растения опрыскивали таким же образом холостым растворителем.

Обработанные растения и контрольные растения помещали в теплицу, как описано выше, и поливали путем внутривсходового орошения, чтобы предотвратить смывание тестируемых соединений. Спустя 14 дней, состояние испытуемых растений по сравнению с растениями, которые не были обработаны, определяли визуально и оценивали по шкале от 0 до 100%, где 0 соответствовал отсутствию повреждений, и 100 соответствовало полному уничтожению растений. Некоторые из тестируемых соединений, использованных норм расхода, испытанных видов растений и полученных результатов приведены в табл. 3 и 8.

Таблица 3

Определение послевсходовой гербицидной активности (тест I)

Номер Соединения	Норма внесения (g ai/ha)	Визуальное снижение роста (%)– 14 дней после применения						
		ABUTH	CHEAL	EPHHL	ECHCG	CYPES	ORYSA	ZEAMX
1	280	100	100	100	0	0	0	0
2	280	90	90	95	0	0	0	0
3	140	100	100	100	0	0	0	10
4	140	80	100	100	0	0	0	0
5	70	100	100	100	80	20	0	60
6	140	60	100	100	0	20	5	0
7	140	90	100	95	0	0	0	0
8	280	25	30	90	0	0	0	0
10	280	100	100	100	0	0	0	25
11	140	100	100	100	100	50	12	80
12	280	0	70	0	0	0	0	0
13	280	0	90	70	0	0	0	0
19	70	85	100	100	75	90	0	70
20	70	85	100	100	80	50	0	80
21	70	85	100	100	50	70	0	50
22	140	60	100	100	90	50	0	70
23	140	70	100	100	80	100	0	70
24	140	60	65	100	50	100	0	75
25	140	70	90	100	85	100	0	70
26	140	10	90	100	55	50	0	75
27	140	60	90	100	60	100	0	70
28	70	70	100	100	80	40	5	70
30	140	50	100	100	0	100	0	70
31	140	100	100	100	95	100	15	85
32	140	95	100	100	90	100	0	75
33	140	100	100	100	80	100	0	70
34	140	100	100	100	100	100	10	90
35	140	75	100	100	80	100	0	70
36	140	100	100	100	0	100	0	60
37	140	55	100	100	100	100	0	75
38	140	85	90	100	10	50	0	75
39	70	80	100	100	80	100	0	75
40	140	80	100	100	50	100	0	70
41	140	80	100	100	0	100	0	70
42	140	60	90	100	0	10	0	75
43	140	90	100	100	80	50	0	70
44	140	50	100	0	0	100	0	15
45	140	100	100	100	100	100	0	65
46	140	100	100	100	15	0	0	0
47	140	100	100	100	100	100	45	85
48	140	90	100	100	90	100	0	80
49	140	100	100	100	100	100	25	90
50	140	90	90	100	70	100	30	75
51	70	0	90	100	0	0	0	0

52	140	-	100	100	60	100	0	50
53	140	80	100	0	80	100	15	75
54	70	90	90	100	90	100	5	85
55	132	85	90	100	100	100	10	80
56	140	80	90	100	100	50	10	75
57	70	85	100	100	90	70	0	75
58	280	60	80	65	0	0	0	10
59	70	80	100	100	100	50	5	70
60	70	60	90	100	95	50	15	75
61	140	80	100	100	95	100	10	75
62	140	15	100	100	100	50	8	75
63	140	90	100	100	95	100	50	80
64	280	50	85	95	0	0	0	10
65	140	100	100	100	65	100	0	70
66	140	100	100	100	60	100	0	80
67	280	25	50	35	0	0	0	0
68	180	100	90	100	0	90	0	10
69	70	85	0	100	30	100	0	10
70	280	50	25	100	0	85	0	75
71	70	80	90	100	85	100	0	70
72	140	80	100	100	0	90	30	60
73	140	10	10	50	0	0	0	0
74	140	0	0	0	0	0	0	0
75	140	90	85	85	0	95	0	85
76	140	85	80	97	0	95	0	50
77	140	80	75	95	85	90	65	95
78	70	80	97	80	85	80	50	80
79	70	80	100	95	70	90	15	80
80	70	70	85	90	0	93	0	50
81	140	10	80	60	0	0	0	0
82	140	20	85	80	0	0	0	0
83	140	0	0	0	0	0	0	0
84	140	10	30	0	0	0	0	0
86	280	40	95	50	NT	0	0	0
87	140	90	90	100	40	90	0	0
88	140	100	100	100	100	60	0	80
89	140	30	70	90	0	0	0	0
92	140	40	95	70	0	0	0	0
93	140	30	90	50	0	0	0	0
94	140	60	85	65	0	0	0	0
95	140	0	60	30	0	0	0	0

ABUTH: канатник Теофраста (*Abutilon theophrasti*);

CHEAL: марь белая (*Chenopodium album*);

EPHNL: пуансеттия дикая (*Euphorbia heterophylla*);

ECHCG: куриное просо (*Echinochloa crus-galli*);

CYPES: чуха (*Cyperus esculentus*);

ORYSA: рис посевной (*Oryza sativa*);

ZEAMX: манис (*Zea mays*);

g ai/ha: 1 г активного ингредиента на 1 га;

NT: не испытывали.

Применяя общепринятый пробит-анализ, как описано J. Berkson in Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) и by D. Finney in "Probit Анализ" Cambridge University Press (1952), приведенные выше данные могут быть использованы для расчета значений GR₂₀, GR₅₀ и GR₈₀, которые определяются как факторы сокращения роста и которые согласуются с эффективной дозой гербицида, необходимого для уничтожения или подавления роста целевого растения на 20, 50 или 80% соответственно.

Таблица 4

Гербицидная активность различных соединений с селективностью по отношению к кукурузе

Номер Соедине- ния	Норма применения (g ai/ha)	Визуальное снижение роста (%) – 14 дней после применения				
		CHEAL	ABUTH	POLCO	ZEAMX	TRZAS
1	280	100	100	100	0	0
	140	100	95	95	0	0
	70	95	95	100	0	0
	35	90	85	100	0	0
	17.5	90	40	100	0	0
	GR ₂₀	<17.5	10.5	<17.5	>280	>280
	GR ₅₀	<17.5	19.4	<17.5	>280	>280
	GR ₈₀	<17.5	35.9	<17.5	>280	>280
6	140	100	85	100	20	50
	70	100	85	100	10	45
	35	100	80	NT	0	15
	17.5	100	75	100	0	0
	8.75	90	50	0	0	0
	GR ₂₀	<8.75	<8.75	10.7	132	47.5
	GR ₅₀	<8.75	6.42	12.4	>140	109
	GR ₈₀	<8.75	38.1	14.3	>140	>140
45	140	100	100	100	65	65
	70	100	100	100	60	60
	35	100	100	100	55	55
	17.5	100	100	100	50	20
	8.75	90	90	100	50	10

	GR ₂₀	<8.75	<8.75	<8.75	<8.75	14.3
	GR ₅₀	<8.75	<8.75	<8.75	12.4	53.5
	GR ₈₀	<8.75	<8.75	<8.75	>140	>140
46	280	100	100	100	0	75
	140	100	100	100	0	70
	70	100	95	100	0	40
	35	95	85	90	0	20
	17.5	90	80	80	0	15
	GR ₂₀	<17.5	<17.5	<17.5	>280	27.1
	GR ₅₀	<17.5	<17.5	<17.5	>280	91.7
	GR ₈₀	<17.5	19.7	18.6	>280	310
47	140	100	100	100	85	50
	70	100	100	100	80	45
	35	100	95	100	75	30
	17.5	100	95	100	55	15
	8.75	90	90	100	40	0
	GR ₂₀	<8.75	<8.75	<8.75	<8.75	30.6
	GR ₅₀	<8.75	<8.75	<8.75	12.6	98.6
	GR ₈₀	<8.75	<8.75	<8.75	74.1	>140

CHEAL: марь белая (*Chenopodium album*);

ABUTH: канатник теофраста (*Abutilon theophrasti*);

POLCO: горец вьюнковый *Polygonum convolvulus*);

ZEAMX: маис (*Zea mays*);

TRZAS: яровая пшеница (*Triticum aestivum*);

g ai/ha: 1 г активного ингредиента на 1 га;

NT: не испытывали.

GR20: снижение роста на 20% от роста растения;

GR50: снижение роста на 50% от роста растения;

GR80: снижение роста на 80% от роста растения.

Пример 71. Оценка предвсходовой гербицидной активности.

Семена испытуемых видов желаемых растений высевали в почвенную основу, полученную путем смешивания суглинистой почвы (43% ила, 19% глины и 38% песка, с pH около 8,1 и содержащую около 1,5% органического вещества) и песка в соотношении 70:30. Почвенная основа содержалась в пластиковых горшках с площадью поверхности 113 кв.см. При необходимости для обеспечения хорошего прорастания и здоровья растения, применяли обработку фунгицидом и/или другую химическую или физическую обработку.

Взвешенное количество, определенное по самой высокой норме, подлежащей испытанию, каждого тестируемого соединения помещали в 25 мл стеклянный сосуд и растворяли в 6 мл смеси из 97:3 об.ч. ацетона и DMSO, чтобы получить концентрированные маточные растворы. Если тестируемое соединение растворялось плохо, смесь нагревали и/или обрабатывали ультразвуком. Полученные маточные растворы разбавляли 18 мл 0.1 об.% водным раствором поверхностно активного вещества Tween® 20 с получением растворов для распыления, содержащих самые высокие нормы расхода. Дополнительные нормы расхода получали последовательным разбавлением 12 мл раствора с высокой нормой расхода раствором, содержащим 3 мл смеси 97:3 об.ч. ацетона и DMSO и 9 мл 0.1 об.% водного раствора поверхностно активного вещества Tween® 20, чтобы получить 1/2X, 1/4X, 1/8X и 1/16X части от высокой нормы. Требуемые количества соединения базировались на 12 мл применяемого объема при норме расхода 187 л/га. Композиционные соединения применяли к растительному материалу с помощью потолочного распылителя (Mandel track), оборудованного 8002E калиброванной насадкой, чтобы подавать 187 л/га над областью применения в 0.503 кв.м при высоте распыления 18 дюймов (43 см) выше поверхности почвы. Контрольные растения опрыскивали таким же образом холостым растворителем.

Обработанные горшки и контрольные горшки помещали в теплицу, в которой поддерживали приблизительно 15-часовой световой период и температуры около 23-29°C в течение дня и 22-28°C в течение ночи. Питательные вещества и воду добавляли на регулярной основе, а дополнительное освещение обеспечивали потолочными металлогалогенными 1000-ваттными лампами по мере необходимости. Воду подавали путем верхнего орошения. Спустя 20-22 дня, состояние испытуемых растений, которые взошли

и начали расти, по сравнению с состоянием растений, которые не были обработаны, и которые появились и росли, определяли визуально и оценивали по шкале от 0 до 100%, где 0 соответствовал отсутствию повреждений и 100 соответствовало полному уничтожению или отсутствию прорастания. Некоторые из тестируемых соединений, использованных норм расхода, испытанных видов растений и полученных результатов приведены в табл. 5.

Таблица 5

Оценка предвсходовой гербицидной активности (тест I)

Номер Соединения	Норма применения, (g ai/ha)	Визуальное снижение роста (%) – 21 день после применения				
		CHEAL	AMARE	EPHNL	SETFA	ZEAMX
46	140	95	95	100	100	0

CHEAL: марь белая (*Chenopodium album*);
 AMARE: амарант, щирица (*Amaranthus retroflexus*);
 EPHNL: пуансеттия дикая (*Euphorbia heterophylla*);
 SETFA: лисохвост, щетинник (*Setaria faberi*);
 ZEAMX: манис (*Zea mays*);
 g ai/ha: граммы активного ингредиента на 1 га.

Пример 72. Оценка послевсходовой листовой гербицидной активности на прямых посевах риса.

Семена или зерна испытуемых видов желаемых растений были посажены в почвенную основу, полученную путем смешивания суглинистой почвы (43% ила, 19% глины и 38% песка, с pH около 8,1, и содержащую около 1,5% органического вещества) и речного песка в соотношении 80:20. Почвенная основа содержалась в пластиковых горшках с площадью поверхности 139,7 см². При необходимости для обеспечения хорошего прорастания и здоровья растения, применяли обработку фунгицидом и/или другую химическую или физическую обработку. Растения выращивали в течение 10-17 дней в теплице с приблизительным 14-часовым световым периодом, в которой поддерживали температуру около 29°C в течение дня и 26°C в течение ночи. Питательные вещества и воду добавляли на регулярной основе, а дополнительное освещение обеспечивали посредством потолочных металлогалогенных 1000-ваттных ламп по мере необходимости. Растения использовали для тестирования, когда они достигали стадии второго или третьего настоящего листа.

Обработке подвергали соединения 45, 34 и 66. Взвешенные количества определенных соединений помещали в отдельные 25-мл стеклянные сосуды и растворяли в 8 мл смеси из 97:3 об.ч. ацетона и DMSO, чтобы получить маточные растворы. Если тестируемое соединение плохо растворялось, смесь нагревали и/или обрабатывали ультразвуком. Растворы для нанесения распылением получали путем отбора 4 мл маточного раствора и разбавления его 4 мл смеси 97:3 (объемы) ацетона-DMSO, и продолжали последовательное разведение для получения 1/2x, 1/4X, 1/8X и 1/16X части от высокой нормы. Растворы для распыления разбавляли до подходящих конечных концентраций путем добавления 8 мл водной смеси 1.875 об.% концентрата растительного масла Agri-dex. Окончательные 12-мл растворы для распыления каждый содержал 1.25 об.% концентрата растительного масла Agri-dex, 32.3% ацетона и 1.0% DMSO. Требуемые количества соединений базировались на 12 мл применяемого объема при норме расхода 187 л/га. Растворы для распыления применяли к растительному материалу с помощью потолочного распылителя (Mandel track), оборудованного 8002E калиброванной насадкой, чтобы подавать 187 л/га над областью применения в 0.503 м² при высоте распыления 18 дюймов (43 см) выше средней высоты растений. Контрольные растения опрыскивали таким же образом холостым растворителем. Обработанные растения и контрольные растения помещали в теплицу, как описано выше, и поливали путем внутрипочвенного орошения, чтобы предотвратить смывание тестируемых соединений. Спустя 3 недели, состояние испытуемых растений по сравнению с состоянием растений, которые не были обработаны, определяли визуально и оценивали по шкале от 0 до 100%, где 0 соответствовал отсутствию повреждений, и 100 соответствовало полному уничтожению растения.

Применяя общепринятый пробит-анализ, как описано J. Berkson in Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) и by D. Finney in "Probit Анализ" Cambridge University Press (1952), или откладывая на осях координат средние значения и вычерчивая по точкам логарифмическую кривую, для части данных, где наблюдался дозозависимый эффект, используя программу Microsoft Excel®, вышеприведенные данные можно было использовать для расчета значений GR₅₀ и GR₉₀, которые определяются как факторы снижения роста, которые соответствуют эффективной дозе гербицида, требуемой для уничтожения или подавления роста 50 или 90% соответственно целевого растения.

Некоторые из норм внесения использованных норм расхода, испытанных видов растений и полученных результатов приведены в табл. 6.

Таблица 6

Активность гербицидных соединений на посеянном семенами рисе (средняя величина визуального повреждения может представлять данные многих испытаний)

Средняя величина визуального повреждения (%) - 21 день после применения													
Номер Соединения	Норма (g ae/ha)	AESSE	SEBEX	LEFCH	ECHCG	ECHCO	BRAPP	CYPES	CYPIR	CYPDI	SCPJU	ORYSA 'Clearfield 171'	ORYSA 'Wells'
45	70	100	100	60	100	100	98	95	100	100	100	47	23
	35	100	100	42	98	98	95	99	100	100	100	35	10
	17.5	100	100	20	95	95	95	85	100	98	100	15	0
	8.75	100	100	0	92	88	80	78	97	97	100	12	0
	4.38	100	100	3	92	80	72	73	95	75	72	0	0
	GR ₅₀	<4.38	<4.38	53.5	<4.38	<4.38	<4.38	<4.38	<4.38	<4.38	<4.38	>70	>70
	GR ₉₀	<4.38	<4.38	>70	<4.38	12.9	22.0	27.1	<4.38	8.8	6.9	>70	>70
34	70	100	100	37	95	98	93	100	100	100	100	22	7
	35	100	100	40	98	97	92	95	100	100	100	23	8
	17.5	100	100	30	96	92	93	85	98	100	100	12	3
	8.75	100	100	17	93	80	77	73	97	95	100	3	0
	4.38	100	100	0	93	70	73	73	83	87	100	0	0
	GR ₅₀	<4.38	<4.38	>70	<4.38	<4.38	<4.38	<4.38	<4.38	<4.38	<4.38	>70	>70
	GR ₉₀	<4.38	<4.38	>70	<4.38	18.6	30.2	27.4	6.7	5.8	<4.38	>70	>70
66	70	100	100	40	95	94	93	95	99	97	100	8	0
	35	100	100	26	97	94	87	94	100	99	100	6	0

Средняя величина визуального повреждения (%) - 21 день после применения													
Номер Соединения	Норма (g ae/ha)	AESSE	SEBEX	LEFCH	ECHCG	ECHCO	BRAPP	CYPES	CYPIR	CYPDI	SCPJU	ORYSA 'Clearfield 171'	ORYSA 'Wells'
	17.5	100	99	32	96	93	90		100	100	100	2	2
	8.75	100	99	15	95	89	83	93	99	96	100	1	0
	4.38	100	90	7	86	80	72	67	81	91	88	0	0
	2.19		53	0	78	62	53	60	43	70	100	0	0
	GR ₅₀	<4.38	<2.19	>70	<42.19	<2.19	<2.19	<2.19	2.4	<2.19	<42.19	>70	>70
	GR ₉₀	<4.38	5.8	>70	8.3	11.6	34.4	13.1	6.4	6.6	4.9	>70	>70

AESSE: Aeschynomene sensitiva SW./L. (копеечник виргинский);

BRAPP: Brachiana platyphylla (GRISEB.) NASH (широколистная ветвянка);

CYPDI: Cyperus difformis L. (сыть всевидная);

CYPES: Cyperus esculentus L. (чуфа);

CYPIR: Cyperus iria L. (сыть ирия);

ECHCG: Echinochloa crus-galli (L.) P.BEAUV. (куриное просо);

ECHCO: Echinochloa colonum (L.) LINK (ежовник крестьянский);

LEFCH: Leptochloa chinensis (L.) NEES (китайский лептохвост);

SCPJU: Scirpus juncoides ROXB. (японский камыш);

SEBEX: Sesbania exaltata (RAF.) CORY/RYDB. (конопля);

ORYSA: Oryza sativa "Clearfield 171" (рис посевной);

ORYSA: Oryza sativa "Wells" (рис посевной);

g ae/ha: 1 г эквивалента кислоты на 1 га;

DAA: дни после применения.

Пример 73. Оценка гербицидной активности при водном применении на пересаженном в воду рисе-сырце.

Семена или зерна целевых видов испытуемых сорных растений выращивали в заглубленной почве (грязь), полученной путем смешивания нестерилизованной минеральной почвы (28% ила, 18% глины и 54% песка, с pH от около 7.3 до 7.8 и содержанием органического вещества около 1.0%) и воды в соотношении 100 кг почвы к 19 л воды. Полученную грязь распределяли по 250 мл аликвоте в 480-мл неперфорированные пластиковые горшки с площадью поверхности 86.59 см², оставляя свободной верхнюю часть пространства от 2.5 до 3 см в каждом горшке.

Семена риса сажали в посадочную смесь Sun Gro MetroMix 306, которая обычно имела pH от 6,0 до 6,8 и органическое содержание веществ около 30%, в пластиковые лотки. Саженьцы на втором или третьем этапе роста листьев пересаживали в 650 мл грязи, содержащейся в 960 мл неперфорированных пластиковых горшках с площадью поверхности 86,59 см², за четыре дня до применения гербицида.

Пэдди (орошаемую рисовую плантацию) создавали путем заполнения от 2,5 до 3 см свободного пространства горшков водой. При необходимости для обеспечения хорошего прорастания и здоровья растения применяли обработку фунгицидом и/или другую химическую или физическую обработку. Растения выращивали в течение 4-14 дней в теплице приблизительно с 14-часовым световым периодом, во время которого поддерживали температуру около 29°C в течение дня и 26°C в течение ночи. Добавляли удобрения, такие как Osmocote (17:06:10, азот:фосфор:калий (N:P:K) + небольшое количество питательных веществ) по 2 г на чашку. Воду добавляли на регулярной основе для поддержания затопления пэдди, и дополнительное освещение обеспечивали потолочными металлоалогенными 1000-ваттными лампами по мере необходимости. Растения использовали для тестирования, когда они достигали стадии второго

или третьего настоящего листочка.

Для обработки использовали соединения 45, 34 и 66. В случае соединений технических сортов, взвешенное количество, определенное по самой высокой норме, подлежащей испытанию, помещали в отдельный 120-мл стеклянный сосуд и растворяли в 20 мл ацетона для получения концентрированных маточных растворов. Если тестируемое соединение плохо растворялось, смесь нагревали и/или обрабатывали ультразвуком. Полученные концентрированные маточные растворы разбавляли 20 мл водной смеси, содержащей концентрат 2.5 об.% растительного масла Agri-dex. Применение состояло во внесении соответствующего количества маточного раствора в водный слой пэджи. Контрольные растения обрабатывали таким же образом с использованием холостого растворителя. Весь обрабатываемый растительный материал получал одну и ту же концентрацию ацетона и концентрата растительного масла.

Обработанные растения и контрольные растения помещали в теплицу, как описано выше, и добавляли воду по мере необходимости для поддержания затопления пэджи. Спустя примерно 3 недели, состояние испытуемых растений, по сравнению с состоянием необработанных растений, определяли визуально и оценивали по шкале от 0 до 100%, где 0 соответствовал отсутствию повреждений и 100 соответствовало полному уничтожению растения.

Применяя общепринятый пробит-анализ, как описано J. Berkson в Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) и D. Finney в "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), или откладывая на осях координат средние значения и вычерчивая по точкам логарифмическую кривую, для части данных, где наблюдался дозозависимый эффект, с помощью программы Microsoft Excel®, вышеприведенные данные можно было использовать для расчета значений GR₅₀ и GR₉₀, которые определяются как факторы снижения роста, которые соответствуют эффективной дозе гербицида, требуемой для уничтожения или подавления роста 50 или 90% целевого растения соответственно.

Некоторые из испытанных соединений, используемые нормы расхода, виды испытуемых растений и полученные результаты приведены в табл. 7 и 8.

Таблица 7

Гербицидная активность соединений в пересаженных рисовых пэджи (средние значения визуальных повреждений могут представлять данные, полученные в нескольких испытаниях)

Номер Соединения	Норма (g ac/ha)	Средние визуальные повреждения (%) - 21 день после применения					
		MOOVA	ECHCG	CYPDI	SCPJU	ORYSA 'M202'	ORYSA 'Wells'
45	140	100	100	100	100	12	7
	70	100	100	100	100	0	0
	35	100	30	100	93	0	0
	17.5	100	0	100	63	0	0
	8.75	100	0	67	10	0	0
	GR ₅₀	<8.75	38.4	<8.75	16.8	>140	>140

	GR ₉₀	<8.75	66.8	14.2	42.4	>140	>140
34	140	100	100	100	100	8	5
	70	100	98	100	100	7	0
	35	100	90	100	100	0	0
	17.5	100	7	100	90	0	0
	8.75	100	0	100	67	0	0
	GR ₅₀	<8.75	25.4	<8.75	<8.75	>140	>140
	GR ₉₀	<8.75	52.9	<8.75	21.1	>140	>140
66	140	100	100	100	100	17	5
	70	100	99	100	100	0	0
	35	100	86	100	100	0	0
	17.5	100	57	100	98	0	0
	8.75	100	6	94	94	0	0
	4.38	100	3	48	78	0	
	2.19	0	0	0	35	0	
	GR ₅₀	<4.38	17.4	4.5	2.8	>140	>140
	GR ₉₀	<4.38	53.7	8.2	7.1	>140	>140

CYPDI: *Cyperus difformis* L. (сыть веероидная);
ECHCG: *Echinochloa crus-galli* (L.) P.BEAUUV. (куриное просо);
MOOVA: *Monochoria vaginalis* (BURM.f.) C.PRESL ex KUNTH (монохория);
SCPJU: *Scirpus juncoides* ROXB. (японский камыш);
ORYSA: *Oryza sativa* "M202" (рис посевной);
ORYSA: *Oryza sativa* "Wells" (рис посевной);
g ae/ha: 1 г эквивалента кислоты на 1 га;
DAA: дни после применения.

Таблица 8

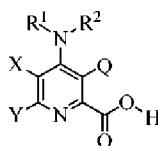
Гербицидная активность соединений в пересаженных
рисовых пядди (средние значения визуальных повреждений
могут представлять данные, полученные в нескольких испытаниях)

Номер Соединения	Норма (g ae/ha)	Средние визуальные повреждения (%) - 21 день после применения				
		LIDDU	LEFCH	ECHOR	CYPRO	FIMMI
66	70	100	100	95	100	100
	35	100	16	89	100	100
	17.5	100	0	21	100	73
	8.75	100	0	8	100	36
	4.38	100	0	0	65	10
	2.19	0	0	0		0
	GR ₅₀	<4.38	40.9	21.2	<4.38	10.3
	GR ₉₀	<4.38	71.2	59.0	7.2	29.7

CYPRO: *Cyperus rotundus* L. (пурпуровый циперус);
ECHOR: *Echinochloa crus-galli* P.B. var. *oryzoides* (VAS.) OHWI (ежовник обыкновенный);
FIMMI: *Fimbristylis miliacea* (L.) VAHL (globe fringerush);
LEFCH: *Leptochloa chinensis* (L.) NEES (китайская лептохлоя);
LIDDU: *Lindernia dubia* (L.) PENNELL (воробьиное просо);
ORYSA: *Oryza sativa* "M202" (рис посевной);
ORYSA: *Oryza sativa* "Wells" (рис посевной);
g ae/ha: 1 г эквивалента кислоты на 1 га;
DAA: дни после применения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы А



А

в которой Q представляет собой C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галоалкокси, SR³ или NR¹R²;

X представляет собой H или галоген;

Y представляет собой F, Cl, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галоалкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ галоалкенил, C₃-C₇ циклоалкил, C₃-C₇ галоциклоалкил или Ag;

Ag представляет собой фенильную группу или пиридин, замещенные от одного до четырех заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, формила, C₁-C₆ алкила, C₃-C₇ циклоалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₄ алкоксиалкила, C₂-C₆ алкилкарбонила, C₁-C₆ алкилтио, C₁-C₆ алкилсульфинила, C₁-C₆ алкилсульфонила, C₂-C₄ алкенилокси, C₂-C₄ алкинилокси, C₂-C₄ алкенилтио, C₂-C₄ алкинилтио, C₁-C₆ галоалкила, C₃-C₇ галоциклоалкила, C₂-C₆ галоалкенила, C₂-C₆ галоалкинила, C₁-C₆ галоалкокси, C₂-C₄ галоалкоксиалкила, C₂-C₆ галоалкилкарбонила, C₁-C₆ галоалкилтио, C₁-C₆ галоалкилсульфинила, C₁-C₆ галоалкилсульфонила, C₃-C₆ триалкилсила, C₂-C₄ галоалкенилокси, C₂-C₄ галоалкинилокси, C₂-C₄ галоалкенилтио, C₂-C₄ галоалкинилтио, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -CR⁴NOR³, -NH₂, -NR³R⁴, -NR⁴OR³, -NR⁴SO₂R³, -NR⁴C(O)R³, -NR⁴C(O)OR³, -NR⁴C(O)NR³R⁴ или -NCR⁴NR³R⁴;

R¹ и R² независимо представляют собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ ацил;

R³ представляет собой C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галоалкил;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галоалкил;

где указанное соединение, относительно группы карбоновой кислоты формулы А, представляет собой C₁-C₆ алкиловый сложный эфир или бензиловый сложный эфир,

при условии, что (а) Y принимает вышеуказанные значения, когда Q представляет собой SR³ или NR¹R²; (б) Q принимает вышеуказанные значения, когда Y представляет собой Ag и Ag представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный в других положениях заместителями, каждый из которых независимо представляет собой галоген или C₁-C₆ алкокси.

2. Соединение по п.1, в котором Q представляет собой C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галоалкокси.

3. Соединение по п.1, в котором Q представляет собой SR³ или NR¹R².

4. Соединение по п.1, в котором Q представляет собой C₁-C₄ алкокси.

5. Соединение по п.1, в котором Q представляет собой метокси.

6. Соединение по п.1, в котором X представляет собой H или F.

7. Соединение по п.1, в котором Y представляет собой Ag.

8. Соединение по п.1, в котором Ag представляет собой пара-замещенный фенил, который необязательно дополнительно замещен в других положениях.

9. Соединение по п.8, в котором Ag представляет собой пара-замещенный фенил.

10. Соединение по п.8, в котором Ag представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный 1-2 заместителями в других положениях.

11. Соединение по п.8, в котором Ag представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный 3-4 заместителями в других положениях.

12. Соединение по п.8, в котором Ag представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный в других положениях галогеном или C₁-C₆ алкокси.

13. Соединение по п.1, в котором:

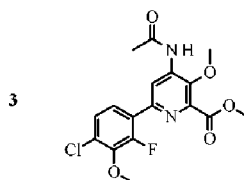
а) Q представляет собой метокси,

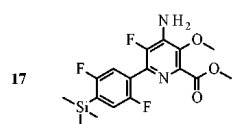
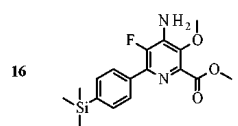
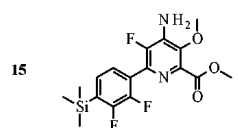
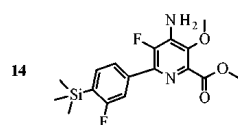
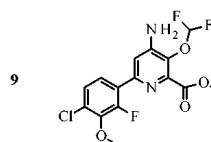
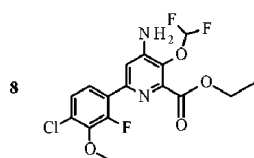
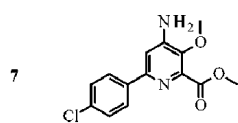
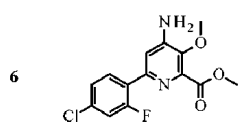
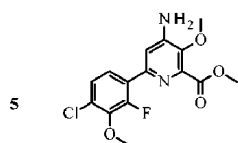
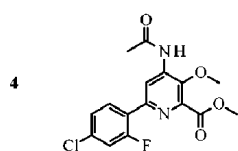
б) X представляет собой H или F,

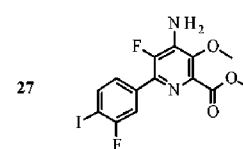
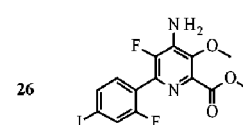
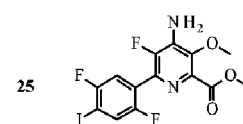
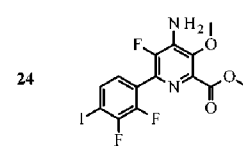
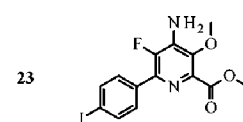
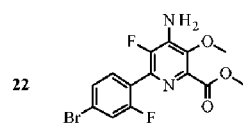
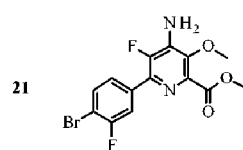
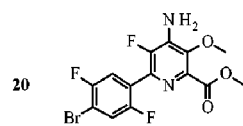
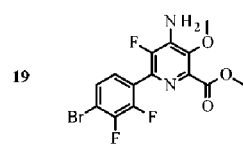
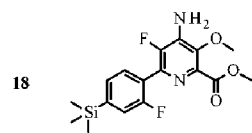
с) Y представляет собой пара-замещенный фенил, необязательно дополнительно замещенный в других положениях,

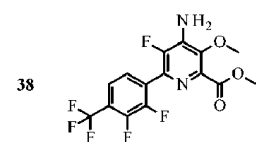
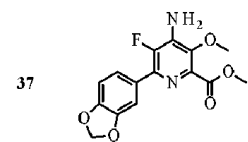
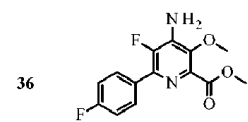
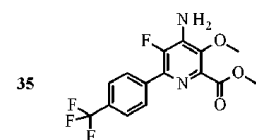
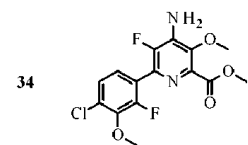
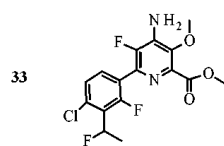
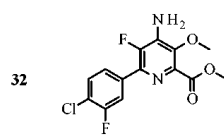
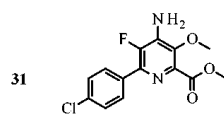
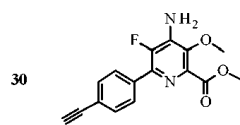
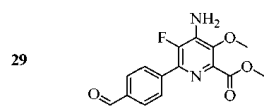
д) R¹ и R² независимо представляют собой H.

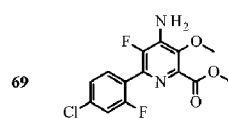
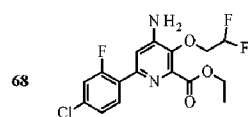
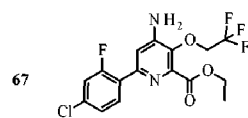
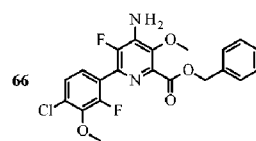
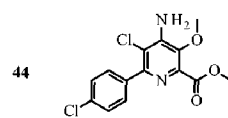
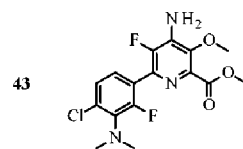
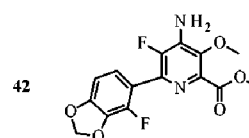
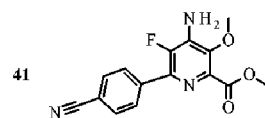
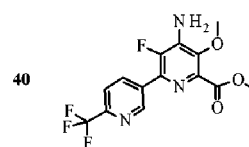
14. Соединение, выбранное из

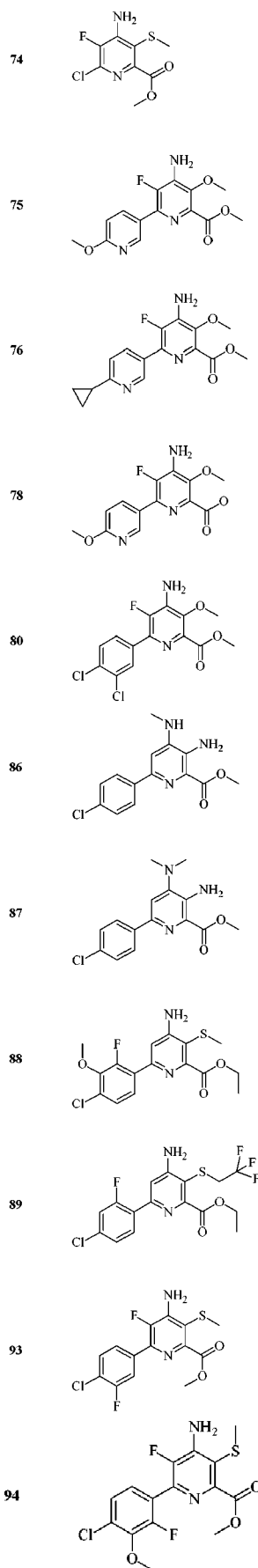












15. Гербицидная композиция, содержащая гербицидно эффективное количество соединения по п.1 и сельскохозяйственно приемлемое вспомогательное средство или носитель.

16. Способ борьбы с нежелательной растительностью, включающий контактирование с раститель-

ностью или местом ее произрастания или внесение в почву или воду для предотвращения появления нежелательной растительности гербицидно эффективного количества соединения по п. 1.

