



УКРАЇНА

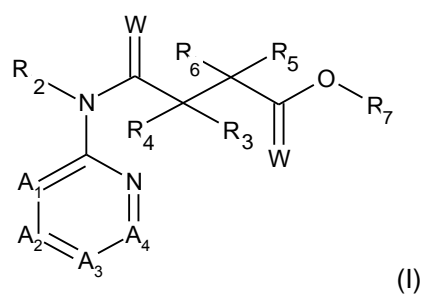
(19) **UA** (11) **112088** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**C07D 241/20** (2006.01)**C07D 241/26** (2006.01)**A01N 43/60** (2006.01)**A01N 37/22** (2006.01)**A01P 21/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2014 03758	(72) Винахідник(и): Юнг П'єр Жозеф Марсель (FR/CH), Лайпнер Йорг (DE/CH), Лашья Матільд Деніз (FR/CH), де Месмекер Ален (BE/CH)
(22) Дата подання заявки: 11.09.2012	(73) Власник(и): СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2016	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11181633.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008049729, A, 02.05.2008 WO 2009109570, A, 11.09.2009 KHRIPACH V. Twenty Years of Brassinosteroids: Steroidal Plant Hormones Warrant Better Crops for the XXI Century// ANNALS OF BOTANY, vol. 86, no. 3, 01.09.2000, pp. 441-447 STEBER C. M. A Role for Brassinosteroids in Germination in Arabidopsis// PLANT PHYSIOLOGY, vol. 125, no. 2, 01.02.2001, pp. 763-769 DATABASE REGISTRY [ONLINE], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24.06.2003, XP002666676, Database accession no. 536726-72-4 DATABASE REGISTRY [ONLINE], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 18.06.2001, XP002666677, Database accession no. 342021-78-7
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16.09.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.05.2014, Бюл.№ 10	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2016, Бюл.№ 14	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2012/067704, 11.09.2012	

(54) СПОЛУКИ, ЩО РЕГУЛЮЮТЬ РІСТ РОСЛИН**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових нестероїдних похідних міметиків брасиностероїдів сполуки формули (I), композицій для регулювання росту рослин, що містять їх, а також способів їх застосування для контролю росту рослин та/або забезпечення проростання насіння.

UA 112088 C2

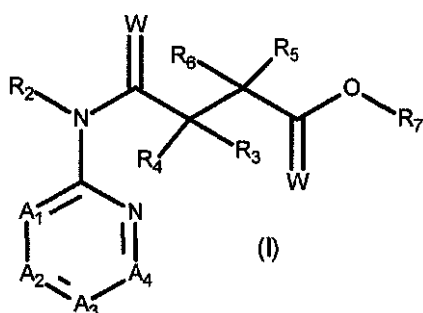


Даний винахід стосується нових нестероїдних похідних міметиків брасиностероїдів, способів та проміжних сполук для їхнього одержання, композицій для регулювання росту рослин, що містять їх, а також способів їх застосування для контролю росту рослин та/або забезпечення проростання насіння.

Були описані різні хімічні похідні, які діють на брасиностероїдний шлях передачі сигналу, наприклад, у *Bioorg. Med. Chem.* (1998), 6, p.1975; *Bioorg. Med. Chem. Let.* (1999), 9, p.425; *J. Agric. Food Chem.* (2002), 50, p. 3486; *Planta* (2001), 213, p.716; WO2008/049729, WO2009/109570 та *Chemistry & Biology* (2009), 16, p.594-604. Брасиностероїди та їх аналоги були описані як ті, що мають корисні властивості регулювання росту рослин.

Несподівано було виявлено, що певні нові нестероїдні похідні міметиків брасиностероїдів мають властивості, застосовні для контролю росту рослин та/або забезпечення проростання насіння. Нові сполуки переважно можуть зумовлювати поліпшені властивості росту рослин, такі як швидший ріст, швидше проростання, раніше проростання та/або знижена токсичність. Сполуки можуть забезпечувати інші переваги, такі як посилена розчинність, або можуть бути переважніше складені, забезпечуючи ефективнішу доставку в рослину, забезпечуючи поліпшене поглинання рослиною, або можуть легше піддаватися біологічному розкладанню.

Відповідно до даного винаходу передбачається сполука формули (I),



де
кожний W незалежно являє собою O або S; переважно обидва W є однаковими;
переважніше обидва W являють собою O;
A₁ являє собою C-R₁;
кожний з A₂ та A₄ незалежно являє собою C-R₁ або азот, де кожний R₁ може бути однаковим або різним;

A₃ являє собою C-X;
R₁ являє собою H, C₁-C₆галогеналкіл, ціано, галоген, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкіл або C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома галогенами, гідроксилами, амінами;

X являє собою галоген, C₁-C₆галогеналкіл, ціано, тiocіанат, нітро, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆галогеналкілтіо, C₁-C₆алкілсульфініл, C₁-C₆галогеналкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₁-C₆галогеналкілсульфоніл, C₁-C₆алкеніл, C₁-C₆алкініл, амін, N-C₁-C₆алкіламін, N,N-ді-C₁-C₆алкіламін, C₁-C₆алкілкарбоніл, C₁-C₆алкоксикарбоніл, C₁-C₆галогеналкоксикарбоніл, C₁-C₆галогеналкілкарбоніл, C₃-C₈циклоалкіл, форміл або меркапто; або X являє собою гетероарил або гетероарил, заміщений одним або декількома галогенами, ціано, C₁-C₃алкілами, C₁-C₃галогеналкілами;

R₂ являє собою H, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₁-C₄алкілкарбоніл, C₁-C₆алкоксикарбоніл; або R₂ являє собою C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома ціано, амінами, карбонілами;

R₃, R₄, R₅ та R₆ незалежно являють собою водень, галоген, нітро, ціано, C₁-C₃алкіл, C₁-C₃галогеналкіл, C₁-C₃алкокси, гідроксил, -OC(O)R₉, амін, N-C₁-C₃алкіламін або N,N-ді-C₁-C₃алкіламін;

R₇ являє собою водень, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆галогеналкеніл, C₂-C₆алкініл, C₂-C₆галогеналкініл, C₃-C₇циклоалкіл, бензил або бензил, заміщений замісниками R₁₀, арил або арил, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀, гетероарил або гетероарил, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀, гетероцикліл або гетероцикліл, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀;

або R₇ являє собою C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома ціано, нітро, амінами, гідроксилами, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆галогеналкілтіо, C₁-C₆алкілсульфініл, C₁-C₆галогеналкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₁-C₆галогеналкілсульфоніл, C₃-C₇циклоалкіл, N-C₁-C₆алкіламін, N,N-ді-C₁-C₆алкіламін, арил або

арил, заміщений одним-п'ятьма замісниками R_{10} , бензил або бензил, заміщений замісниками R_{10} , гетероарил або гетероарил, заміщений одним-п'ятьма замісниками R_{10} , гетероцикліл або гетероцикліл, заміщений одним-п'ятьма замісниками R_{10} ;

кожний R_{10} незалежно являє собою ціано, нітро, аміно, гідроксі, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_4 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 галогеналкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_2 - C_6 галогеналкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_3 - C_6 галогенциклоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галогеналкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 галогеналкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, C_1 - C_6 галогеналкілсульфоніл, N- C_1 - C_6 алкіламіно, N,N-ді-(C_1 - C_6 алкіл)аміно, N,N-ді-(C_1 - C_6 алкіл)амінокарбоніл, N,N-ді-(C_1 - C_6 алкіл)аміносульфоніл, C_1 - C_6 алкілкарбоніл, C_1 - C_6 алкілкарбонілокси, C_1 - C_6 алкоксикарбоніл, C_1 - C_6 алкілкарбоніламіно; та

R_9 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси або C_1 - C_6 галогеналкіл;

де щонайменше один з A_2 та A_4 являє собою азот; переважно A_2 являє собою азот, а A_4 являє собою C- R_1 ;

або її солі або N-оксиди.

Сполуки формули (I) можуть існувати у формі різних геометричних або оптичних ізомерів (діастереоізомерів та енантіомерів) або таутомерних форм. Даний винахід охоплює всі ці ізомери і таутомери, а також їх суміші у всіх співвідношеннях, а також ізотопні форми, такі як дейтеровані сполуки. Даний винахід також охоплює всі солі, N-оксиди та металоїдні комплекси сполук формули (I).

Кожний алкільний фрагмент або окремо, або як частина більшої групи (такої як алкокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл) характеризується прямим або розгалуженим ланцюгом та являє собою, наприклад, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутан, трет-бутил або неопентил. Алкільні групи переважно являють собою C_1 - C_6 алкільні групи, переважніше C_1 - C_4 та найпреважніше C_1 - C_3 алкільні групи.

Кожний алкенільний фрагмент або окремо, або як частина більшої групи (такої як алкокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл) містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець та являє собою, наприклад, вініл, аліл. Алкенільні групи переважно являють собою C_2 - C_6 алкенільні групи, переважніше C_2 - C_6 алкенільні групи.

Кожний алкінільний фрагмент або окремо, або як частина більшої групи (такої як алкокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл) містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець та являє собою, наприклад, етиніл, пропаргіл. Алкінільні групи переважно являють собою C_2 - C_6 алкінільні групи, переважніше C_2 - C_6 алкінільні групи. Застосовуваний у даному документі термін "алкініл", якщо не зазначене інше, передбачає алкільні фрагменти, що містять щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, де алкіл зазначений вище.

Галоген являє собою фтор, хлор, бром або йод.

Галогеналкільні групи (або окремо, або як частина більшої групи, такої як галогеналкокси або галогеналкілтіо) являють собою алкільні групи, заміщені одним або декількома однаковими або різними атомами галогену, та являють собою, наприклад, $-CF_3$, $-CF_2Cl$, $-CH_2CF_3$ або $-CH_2CHF_2$.

Гідроксіалкільні групи являють собою алкільні групи, заміщені однією або декількома гідроксильними групами, та являють собою, наприклад, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ або $-CH(OH)CH_3$.

У контексті даного опису термін "арил" стосується кільцевої системи, яка може бути моно-, бі- або трициклічною. Приклади таких кілець включають феніл, нафталеніл, антраценіл, інденіл або фенантреніл. Переважна арильна група являє собою феніл.

Якщо не зазначене інше, алкеніл та алкініл, самі по собі або як частина іншого замісника, можуть характеризуватися прямим або розгалуженим ланцюгом та можуть переважно містити від 2 до 6 атомів вуглецю, переважно від 2 до 4, переважніше від 2 до 3, та за необхідності можуть бути або в (E)-, або в (Z)-конфігурації. Приклади включають вініл, аліл та пропаргіл.

Якщо не зазначене інше, циклоалкіл може бути моно- або біциклічним, може бути необов'язково заміщеним однією або декількома C_1 - C_6 алкільними групами та переважно містить від 3 до 7 атомів вуглецю, переважніше від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

Кожний W незалежно являє собою O або S. Обидва W переважно є однаковими. Обидва W переважніше являють собою O.

Термін "гетероарил" стосується ароматичної кільцевої системи, яка містить щонайменше один гетероатом та складається або з одного кільця, або з двох або більше конденсованих кілець. Окремі кільця переважно будуть містити до трьох, а біциклічні системи до чотирьох гетероатомів, які переважно будуть обрані з азоту, кисню та сірки. Приклади таких груп

включають піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, фураніл, тіофеніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл та тетразоліл. Переважною гетероарильною групою є піридин.

Термін "гетероцикліл" визначається як такий, що включає гетероарил та додатково його ненасичені або частково ненасичені аналоги, такі як 4,5,6,7-тетрагідробензотіофеніл, 9Н-фтореніл, 3,4-дигідро-2Н-бензо-1,4-діоксепіл, 2,3-дигідробензофураніл, піперидиніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-діоксаніл, 4,5-дигідроізоксазоліл, тетрагідрофураніл та морфолініл.

В одному варіанті здійснення A_2 являє собою N.

Переважні значення W, A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 та X сполуки формули I у будь-якій комбінації наведені нижче.

W являє собою O;

A_1 та A_4 являють собою C- R_1 ;

R_1 являє собою H, ціано, галоген, C_1 - C_6 алкіл, або R_1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений одним або декількома галогенами, гідроксилами або амінами;

A_2 являє собою N;

A_3 являє собою C-X;

X являє собою галоген, C_1 - C_6 галогеналкіл, ціано, C_1 - C_6 галогеналкоксі, C_1 - C_6 галогеналкілтіо, C_1 - C_6 галогеналкілсульфініл, C_1 - C_6 галогеналкілсульфоніл; або X являє собою гетероарил або гетероарил, заміщений одним або декількома галогенами, ціано, C_1 - C_3 алкілами;

R_2 являє собою H або C_1 - C_6 алкіл;

R_3 , R_4 , R_5 та R_6 незалежно являють собою водень, галоген, ціано, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 галогеналкіл;

R_7 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, або

R_7 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений C_1 - C_6 алкоксі або C_1 - C_6 алкілтіо.

X переважніше являє собою галоген, C_1 - C_6 галогеналкіл або ціано.

R_3 , R_4 , R_5 та R_6 переважніше незалежно являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл.

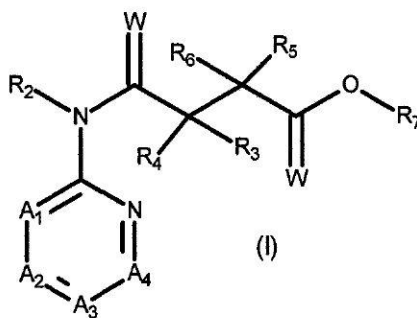
R_7 переважніше являє собою водень, метил або етил.

Зокрема, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 та R_6 являють собою водень.

Зокрема, R_7 являє собою водень або метил.

У таблиці 1 нижче містяться приклади сполук формули (I), де W являє собою O, R_2 являє собою H, A_1 , A_2 , A_3 , A_4 та R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 є такими, як визначено.

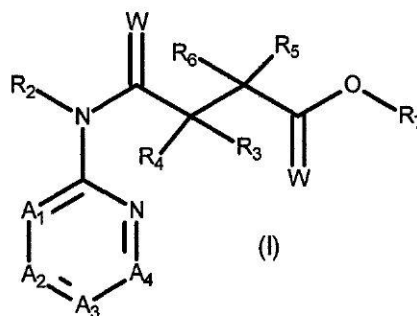
Таблиця 1



W = O; R_2 = H

Сполука	A_1	A_2	A_3	A_4	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7
1.00	C-H	N	C-Br	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.01	C-H	N	C-Cl	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.02	C-H	N	C-I	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.03	C-H	N	C-CN	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.04	C-H	N	C-CF ₃	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.05	C-H	N	C-Br	C-H	H	H	H	H	H
1.06	C-H	N	C-Cl	C-H	H	H	H	H	H
1.07	C-H	N	C-I	C-H	H	H	H	H	H
1.08	C-H	N	C-CN	C-H	H	H	H	H	H
1.09	C-H	N	C-CF ₃	C-H	H	H	H	H	H
1.10	C-CH ₃	N	C-Br	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.11	C-CH ₃	N	C-Cl	C-H	H	H	H	H	CH ₃

Таблиця 1

W = O; R₂ = H

Сполука	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1.12	C-CH ₃	N	C-I	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.13	C-CH ₃	N	C-CN	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.14	C-CH ₃	N	C-CF ₃	C-H	H	H	H	H	CH ₃
1.15	C-CH ₃	N	C-Br	C-H	H	H	H	H	H
1.16	C-CH ₃	N	C-Cl	C-H	H	H	H	H	H
1.17	C-CH ₃	N	C-I	C-H	H	H	H	H	H
1.18	C-CH ₃	N	C-CN	C-H	H	H	H	H	H
1.19	C-CH ₃	N	C-CF ₃	C-H	H	H	H	H	H
1.20	C-H	C-H	C-Br	N	H	H	H	H	CH ₃
1.21	C-H	C-H	C-Cl	N	H	H	H	H	CH ₃
1.22	C-H	C-H	C-I	N	H	H	H	H	CH ₃
1.23	C-H	C-H	C-CN	N	H	H	H	H	CH ₃
1.24	C-H	C-H	C-CF ₃	N	H	H	H	H	CH ₃
1.25	C-H	C-H	C-Br	N	H	H	H	H	H
1.26	C-H	C-H	C-Cl	N	H	H	H	H	H
1.27	C-H	C-H	C-I	N	H	H	H	H	H
1.28	C-H	C-H	C-CN	N	H	H	H	H	H
1.29	C-H	C-H	C-CF ₃	N	H	H	H	H	H
1.30	C-H	C-CH ₃	C-Br	N	H	H	H	H	CH ₃
1.31	C-H	C-CH ₃	C-Cl	N	H	H	H	H	CH ₃
1.32	C-H	C-CH ₃	C-I	N	H	H	H	H	CH ₃
1.33	C-H	C-CH ₃	C-CN	N	H	H	H	H	CH ₃
1.34	C-H	C-CH ₃	C-CF ₃	N	H	H	H	H	CH ₃
1.35	C-H	C-CH ₃	C-Br	N	H	H	H	H	H
1.36	C-H	C-CH ₃	C-Cl	N	H	H	H	H	H
1.37	C-H	C-CH ₃	C-I	N	H	H	H	H	H
1.38	C-H	C-CH ₃	C-CN	N	H	H	H	H	H
1.39	C-H	C-CH ₃	C-CF ₃	N	H	H	H	H	H

Сполуки формули I відповідно до даного винаходу можуть бути застосовані як регулятори росту рослин або стимулятори проростання насіння самі по собі, але, як правило, їх складають у композиції для регулювання росту рослин або стимулювання проростання насіння із застосуванням допоміжних засобів для складання, таких як носії, розчинники та поверхнево-активні речовини (SFA). Таким чином, даний винахід, крім того, стосується композиції для регулювання росту рослин, яка містить сполуку, що регулює ріст рослин, описану в даному документі, та прийнятний з погляду сільського господарства допоміжний засіб для складання або носій. Даний винахід, крім того, стосується композиції для стимуляції проростання насіння, яка містить сполуку, що стимулює проростання насіння, описану в даному документі, та прийнятний з погляду сільського господарства допоміжний засіб для складання або носій. Композиція переважно складається по суті зі сполуки формули I та прийнятного з погляду сільського господарства допоміжного засобу для складання або носія. Альтернативно, композиція складається зі сполуки формули I та прийнятного з погляду сільського господарства допоміжного засобу для складання або носія.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується композиції, яка містить сполуку формули I та носій, прийнятний з погляду сільського господарства, при цьому у формулі I W являє собою O; A₁ та A₄ являють собою C-R₁; R₁ являє собою H, ціано, галоген, C₁-C₆алкіл або C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома галогенами, гідроксилами, амінами; A₂ являє собою N; A₃ являє собою C-X; X являє собою галоген, C₁-C₆галогеналкіл, ціано, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆галогеналкілтіо, C₁-C₆галогеналкілсульфініл, C₁-C₆галогеналкілсульфоніл; або X являє собою гетероарил або гетероарил, заміщений одним або декількома галогенами, ціано, C₁-C₃алкілами; R₂ являє собою H або C₁-C₆алкіл; R₃, R₄, R₅ та R₆ незалежно являють собою водень, галоген, ціано, C₁-C₃алкіл або C₁-C₃галогеналкіл; та R₇ являє собою водень, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, або R₇ являє собою C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкокси або C₁-C₆алкілтіо.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід стосується композиції, яка містить сполуку формули I та носій, прийнятний з погляду сільського господарства, при цьому у формулі I W являє собою O; A₁ та A₄ являють собою C-R₁; R₁ являє собою H, ціано, галоген, C₁-C₆алкіл або C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома галогенами, гідроксилами, амінами; A₂ являє собою N; A₃ являє собою C-X; X являє собою галоген, C₁-C₆галогеналкіл або ціано; R₂ являє собою H або C₁-C₆алкіл; R₃, R₄, R₅ та R₆ незалежно являють собою водень або C₁-C₃алкіл; та R₇ являє собою водень, метил або етил.

Композиція може бути представлена у формі концентратів, які розводять перед застосуванням, хоча також можуть бути одержані композиції, готові до застосування. Кінцеве розведення звичайно здійснюють за допомогою води, але його можна здійснювати за допомогою, наприклад, рідких добрив, мікроелементів, біологічних організмів, олій або розчинників замість води або на додаток до води.

Композиції, як правило, містять від 0,1 до 99 ваг. %, зокрема, від 0,1 до 95 ваг. % сполук формули I та від 1 до 99,9 ваг. % допоміжного засобу для складання, який переважно включає від 0 до 25 ваг. % поверхнево-активної речовини.

Композиції можна обрати з низки типів складів, барато з яких відомі з Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, 5th Edition, 1999. Вони включають розпорошені порошки (DP), розчинні порошки (SP), водорозчинні гранули (SG), гранули, що диспергуються у воді (WG), змочувані порошки (WP), гранули (GR) (з повільним або швидким вивільненням), розчинні концентрати (SL) рідини, що змішуються з олією (OL), рідини, застосовувані в ультранизькому об'ємі (UL), концентрати, що емульгують (EC), концентрати, що диспергуються (DC), емульсії (як "олія у воді" (EW), так і "вода в олії" (EO)), мікроемульсії (ME), суспензійні концентрати (SC), аерозолі, капсульовані суспензії (CS) та склади для обробки насіння. Обраний тип складу в кожному випадку буде залежати від конкретного передбачуваного призначення та фізичних, хімічних та біологічних властивостей сполуки формули (I).

Розпорошені порошки (DP) можна одержувати за допомогою змішування сполуки формули (I) з одним або декількома твердими розріджувачами (наприклад, природними глинами, каоліном, пірофілітом, бентонітом, глиноземом, монтморилонітом, кізельгуром, крейдою, діатомовою землею, фосфатами кальцію, карбонатами кальцію та магнію, сіркою, вапном, дрібними порошками, тальком та іншими органічними та неорганічними твердими носіями) та механічного подрібнення суміші на тонкодисперсний порошок.

Розчинні порошки (SP) можна одержати за допомогою змішування сполуки формули (I) з однією або декількома водорозчинними неорганічними солями (такими як бікарбонат натрію, карбонат натрію або сульфат магнію) або з одним або декількома водорозчинними органічними твердими речовинами (такими як полісахарид) та необов'язково з одним або декількома змочувальними засобами, одним або декількома диспергувальними засобами або сумішшю зазначених засобів для підвищення диспергованості/водорозчинності. Суміш згодом подрібнюють на тонкодисперсний порошок. Подібні композиції можна також гранулювати для одержання водорозчинних гранул (SG).

Змочувані порошки (WP) можна одержувати за допомогою змішування сполуки формули (I) з одним або декількома твердими розріджувачами або носіями, з одним або декількома змочувальними засобами та переважно з одним або декількома диспергувальними засобами, а також необов'язково з одним або декількома суспендувальними засобами для полегшення дисперсії в рідинах. Суміш згодом подрібнюють на тонкодисперсний порошок. Подібні композиції можна також гранулювати для одержання гранул, що диспергуються у воді (WG).

Гранули (GR) можуть бути утворені або шляхом гранулювання суміші сполуки формули (I) та одного або декількох порошкових твердих розріджувачів або носіїв, або з попередньо утворених порожніх гранул шляхом абсорбції сполуки формули (I) (або її розчину у прийнятному

засобі) на пористому гранульованому матеріалі (такому як пемза, атапульгітова глина, фулерова земля, кізельгур, діатомова земля або подрібнені кукурудзяні качани), або шляхом абсорбції сполуки формули (I) (або її розчину в прийнятному засобі) на твердому зернистому матеріалі (такому як пісок, силікати, мінеральні карбонати, сульфати або фосфати) та висушування, якщо необхідно. Засоби, які зазвичай використовують для абсорбції або адсорбції, включають розчинники (такі як аліфатичні та ароматичні нафтові розчинники, спирти, ефіри, кетони та складні ефіри) та клейкі засоби (такі як полівінілацетати, полівінілові спирти, декстрини, цукри та рослинні олії). Одна або декілька інших добавок може також міститися в гранулах (наприклад, емульгувальний засіб, змочувальний засіб або диспергувальний засіб).

Концентрати, що диспергуються (DC), можуть бути одержані шляхом розчинення сполуки формули (I) у воді або в органічному розчиннику, такому як кетон, спирт або гліколевий ефір. Ці розчини можуть містити поверхнево-активну речовину (наприклад, для поліпшення розведення водою або запобігання кристалізації в резервуарі обприскувача).

Концентрати, що емульгують (EC), або емульсії "олія у воді" (EW) можна одержати за допомогою розчинення сполуки формули (I) в органічному розчиннику (який необов'язково містить один або декілька змочувальних засобів, один або декілька емульгувальних засобів або суміш зазначених засобів). Придатні органічні розчинники для застосування в EC включають ароматичні вуглеводні (такі як алкілбензени або алкілнафталіни, наприклад, SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 та SOLVESSO 200; SOLVESSO є зареєстрованою торговельною маркою), кетони (такі як циклогексанон або метилциклогексанон) та спирти (такі як бензиловий спирт, фурфуріловий спирт або бутанол), N-алкілпіролідони (такі як N-метилпіролідон або N-октилпіролідон), диметиламід жирних кислот (такі як диметиламід жирної кислоти C₈-C₁₀) та хлоровані вуглеводні. У разі додавання у воду EC-продукт може спонтанно емульгувати з одержанням емульсії з достатньою стабільністю, щоб забезпечити нанесення розпиленням за допомогою придатного обладнання.

Одержання EW включає одержання сполуки формули (I) або у формі рідини (якщо вона не є рідиною за кімнатної температури, її можна розплавити за помірної температури, звичайно нижчої за 70°C), або в розчині (шляхом розчинення її в придатному розчиннику), а згодом емульгування одержаної рідини або розчину у воді, яка містить одну або декілька SFA, за високого зсувного зусилля з одержанням емульсії. Придатні розчинники для застосування в EW включають рослинні олії, хлоровані вуглеводні (такі як хлорбензени), ароматичні розчинники (такі як алкілбензени або алкілнафталіни) та інші придатні органічні розчинники, які мають низьку водорозчинність.

Мікроемульсії (ME) можна одержати шляхом змішування води із сумішшю одного або декількох розчинників з однією або декількома SFA зі спонтанним одержанням термодинамічно стабільного ізотропного рідкого складу. Сполука формули (I) є від початку присутньою в суміші або води, або розчинника з SFA. Придатні розчинники для застосування в ME включають ті, які описані раніше в даному документі для застосування в EC або в EW. ME може бути системою або "олія у воді", або "вода в олії" (те, яка система є присутньою, можна визначити шляхом вимірювання електричної провідності) і може бути придатною для змішування водорозчинних та маслорозчинних пестицидів у цьому ж складі. ME є придатною для розведення у воді, або залишаючись у формі мікроемульсії, або утворюючи звичайну емульсію "олія у воді".

Суспензійні концентрати (SC) можуть включати водні та неводні суспензії дрібнодисперсних нерозчинних твердих частинок сполуки формули (I). SC можна одержати шляхом розмелювання в кульовому або бісерному млині твердої сполуки формули (I) у придатному середовищі необов'язково з одним або декількома диспергувальними засобами з одержанням тонкодисперсної суспензії даної сполуки. Один або декілька змочувальних засобів можна включити в композицію, а також можна включити суспендувальний засіб для зниження швидкості, з якою частинки осідають. Альтернативно, сполуку формули (I) можна піддавати сухому розмелюванню та додавати у воду, що містить описані вище засоби, з одержанням необхідного кінцевого продукту.

Аерозольні склади містять сполуку формули (I) та придатний пропелент (наприклад, н-бутан). Сполука формули (I) також може бути розчинена або диспергована у придатному середовищі (наприклад, у воді або рідині, що змішується з водою, такою як н-пропанол) з одержанням композиції для застосування у насосах для обприскування з ручним керуванням, які не перебувають під тиском.

Капсульовані суспензії (CS) можуть бути одержані подібно до одержання складів EW, але з додатковою стадією полімеризації, таким чином, щоб отримати водну дисперсію крапельок олії, у якій кожна крапелька олії інкапсулюється полімерною оболонкою та містить сполуку формули (I), а також необов'язково її носій або розріджувач. Полімерна оболонка може бути одержана

або за допомогою реакції міжфазної поліконденсації, або за допомогою процедури коацервації. Композиції можуть передбачатися для контрольованого вивільнення сполуки формули (I), та їх можна застосовувати для обробки насіння. Сполуки формули (I) також можна складати в полімерну матрицю, що піддається біологічному розкладанню, для забезпечення повільного контрольованого вивільнення сполуки.

Композиція може включати одну або декілька добавок для поліпшення біологічної дії композиції, наприклад, шляхом поліпшення змочування, утримання на поверхнях або розподілу по поверхнях; стійкості до змивання дощем з оброблених поверхонь; або поглинання або рухливості сполуки формули (I). Такі добавки включають поверхнево-активні речовини (SFA), добавки для обприскування на основі олій, наприклад, певні мінеральні олії або натуральні рослинні олії (такі як соєва та рапсова олія) та їх суміші з іншими допоміжними речовинами, що підсилюють біологічну дію (інгредієнти, які можуть сприяти дії сполуки формули (I) або модифікувати її).

Змочувальні засоби, диспергувальні засоби та емульгувальні засоби можуть являти собою SFA катіонного, аніонного, амфотерного або неіонного типу.

Придатні SFA катіонного типу включають сполуки четвертинного амонію (наприклад, бромід цетилтриметиламонію), імідазоліни та солі амінів.

Придатні аніонні SFA включають солі лужних металів жирних кислот, солі аліфатичних складних моноєфірів сірчаної кислоти (наприклад, лаурилсульфат натрію), солі сульфонованих ароматичних сполук (наприклад, додецилбензенсульфонат натрію, додецилбензенсульфонат кальцію, бутилнафталінсульфонат та суміші діізопропіл- та триізопропілнафталінсульфонатів натрію), ефірсульфати, ефірсульфати спиртів (наприклад, лаурет-3-сульфат натрію), ефіркарбоксилати (наприклад, лаурет-3-карбоксилат натрію), фосфатні ефіри (продукти реакції між одним або декількома жирними спиртами та фосфорною кислотою (переважно складні моноєфіри) або пентоксидом фосфору (переважно складні дієфіри), наприклад, реакції між лауриловим спиртом та тетрафосфорною кислотою; ці продукти додатково можуть бути етоксировані), сульфосукцинамати, парафін- або олефінсульфонати, таурати та лігносульфонати.

Придатні SFA амфотерного типу включають бетаїни, пропіонати та гліцинати.

Придатні SFA неіонного типу включають продукти конденсації алкіленоксидів, таких як етиленоксид, пропіленоксид, бутиленоксид або їх суміші, з жирними спиртами (такими як олеїловий спирт або цетиловий спирт) або з алкілфенолами (такими як октилфенол, нонілфенол або октилкрезол); неповні ефіри, одержані з довголанцюгових жирних кислот або ангідридів гекситу; продукти конденсації зазначених неповних ефірів з етиленоксидом; блок-полімери (які містять етиленоксид та пропіленоксид); алканоламіди; складні ефіри (наприклад, поліетиленгліколеві складні ефіри жирної кислоти); аміноксиди (наприклад, оксид лаурилдиметиламіну); та лецитини.

Придатні суспендувальні засоби включають гідрофільні колоїди (такі як полісахариди, полівінілпіролідон або карбоксиметилцелюлоза натрію) та глини, що набухають (такі як бентоніт або атапульгіт).

Даний винахід, крім того, стосується способу регулювання росту рослин на місцеположенні, який передбачає застосування щодо місцеположення кількості композиції, що регулює ріст рослин, відповідно до даного винаходу. Композицію переважно застосовують шляхом аерозольного нанесення на листя рослини.

Даний винахід також стосується способу забезпечення проростання насіння, який передбачає застосування щодо насіння або місцеположення, яке містить насіння, кількості композиції, що стимулює проростання насіння, відповідно до даного винаходу.

Застосування звичайно здійснюють шляхом розпилення композиції, як правило, за допомогою розпилювача для великих територій, встановленого на тракторі, але також можна застосовувати інші способи, такі як обпилювання (для порошоків), краплинний полив або зрошення. Альтернативно, композицію можна вносити в борозну або безпосередньо застосовувати щодо насіння до посіву або під час нього.

Сполуку формули (I) або композицію за даним винаходом можна застосовувати щодо рослини, частини рослини, органу рослини, матеріалу для розмноження рослини або ділянки, що їх оточує.

В одному варіанті здійснення даній винахід стосується способу обробки матеріалу для розмноження рослин, який передбачає застосування щодо матеріалу для розмноження рослин композиції за даним винаходом в кількості, ефективній для забезпечення проростання та/або регулювання росту рослин. Даний винахід також стосується матеріалу для розмноження

рослин, обробленого за допомогою сполуки формули (I) або композиції за даним винаходом. Матеріалом для розмноження рослин переважно є насіння.

Термін "матеріал для розмноження рослин" означає всі генеративні частини рослини, наприклад, насіння, які можна застосовувати для розмноження останнього, та вегетативні матеріали рослини, наприклад, живці та бульби. Зокрема, слід згадати насіння, коріння, плоди, бульби, цибулини та кореневища.

Способи застосування активних інгредієнтів щодо матеріалу для розмноження рослин, особливо насіння, відомі в даній галузі техніки та включають способи застосування за допомогою протравляння, покриття, гранулювання та просочування матеріалу для розмноження. Обробку можна застосовувати щодо насіння у будь-який час між збиранням насіння та висіванням насіння або під час висівання. Насіння також можна замочувати до або після обробки. Сполуку формули (I) необов'язково можна застосовувати в комбінації з покриттям або технологією для контрольованого вивільнення, внаслідок чого сполука вивільняється поступово.

Композицію за даним винаходом можна застосовувати до проростання або після проростання. Відповідно, якщо композиція використовується для регулювання росту культурних рослин, вона може бути застосована до або після появи сходів, але переважно після появи сходів сільськогосподарської культури. Якщо композиція використовується для забезпечення проростання насіння, вона може бути застосована як досходова.

Дози для застосування сполук формули I можуть варіювати в широких межах та залежать від характеру ґрунту, способу застосування (до або після проростання; протравляння насіння; внесення в борозну для насіння; застосування без обробки ґрунту тощо), культурної рослини, переважних кліматичних умов та інших чинників, зумовлених способом застосування, часом застосування та цільовою сільськогосподарською культурою. Для внесення через листя або дощування сполуки формули I відповідно до даного винаходу, як правило, застосовуються у нормі від 0,001 до 2000 г/га, зокрема, від 0,01 до 400 г/га. Для обробки насіння доза для застосування, як правило, складає 0,0005-150 г на 100 кг насіння.

Рослини, для яких можна використовувати композицію відповідно до даного винаходу, включають сільськогосподарські культури, такі як зернові (наприклад, пшениця, ячмінь, жито, овес); буряк (наприклад, цукровий буряк або кормовий буряк); плодові (наприклад, насіннячкові, кісточкові або ягідні, такі як яблуні, груші, сливи, персики, мигдаль, вишні, полуниця, малина або ожина); бобові (наприклад, боби, сочевиця, горох або соя); олійні рослини (наприклад, рапс, гірчиця, мак, маслини, соняшник, кокосова пальма, види рицини, боби какао або арахіс); огіркові (наприклад, кабачки, огірки або дині); волокнисті рослини (наприклад, бавовник, льон, коноплі або джут); цитрусові (наприклад, апельсини, лимони, грейпфрути або мандарини); овочеві (наприклад, шпинат, салат-латук, спаржа, капуста, морква, лук, томати, картопля, гарбузові або паприка); лаврові (наприклад, авокадо, цинамон або камфорне дерево); маїс; рис; тютюн; горіхи; кава; цукрова тростина; чай; виноград; хміль; дуріан; банан; каучукові рослини; газонні або декоративні рослини (наприклад, квіти, чагарники, широколисті рослини або вічнозелені рослини, такі як хвойні). Цей перелік не представляє ніякого обмеження.

Даний винахід також може бути застосований для регулювання росту або для забезпечення проростання насіння рослин, що не є сільськогосподарськими культурами, наприклад, для полегшення боротьби з бур'янами шляхом синхронізації проростання.

Слід розуміти, що сільськогосподарські культури також включають ті культури, які були змінені за допомогою традиційних способів селекції або за допомогою генної інженерії. Наприклад, даний винахід можна застосовувати щодо сільськогосподарських культур, яким була надана толерантність до гербіцидів або класів гербіцидів (наприклад, інгібіторів ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCази та HPPD). Прикладом сільськогосподарської культури, яка стала толерантною до імідазолінонів, наприклад, імазамоксу, за допомогою традиційних способів розведення, є суріпиця Clearfield® (канола). Приклади сільськогосподарських культур, які стали толерантними до гербіцидів за допомогою способів генної інженерії, включають, наприклад, сорти маїсу, стійкі до гліфосату та глюфосинату, комерційно доступні за торговельними назвами RoundupReady® та LibertyLink®. Способи надання культурним рослинам толерантності до HPPD-інгібіторів відомі, наприклад, з WO0246387, наприклад, культурна рослина є трансгенною за полінуклеотидом, що містить послідовність ДНК, яка кодує стійкий до HPPD-інгібітора фермент HPPD, що походить з бактерії, зокрема, з *Pseudomonas fluorescens* або *Shewanella colwelliana*, або з рослини, зокрема, походить з однодольної рослини або, ще конкретніше, з ячменю, маїсу, пшениці, рису, видів *Brachiaria*, *Chenchrus*, *Lolium*, *Festuca*, *Setaria*, *Eleusine*, *Sorghum* або *Avena*.

Сільськогосподарські культури також розуміють як такі, що виявилися стійкими до шкідливих комах за допомогою способів генної інженерії, наприклад, Bt-маїс (стійкий до метелика кукурудзяного), Bt-бавовник (стійкий до довгоносика бавовняного), а також Bt-картопля (стійка до колорадського жука). Приклади Bt-маїсу являють собою гібриди Bt 176 маїсу NK® (Syngenta Seeds). Токсин Bt являє собою білок, який утворюється природно ґрунтовою бактерією *Bacillus thuringiensis*. Приклади токсинів або трансгенних рослин, здатних синтезувати такі токсини, описані в EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 та EP-A-427 529. Прикладами трансгенних рослин, які містять один або декілька генів, що кодують стійкість до інсектицидів та експресують один або декілька токсинів, є KnockOut® (маїс), Yield Gard® (маїс), NuCOTIN33B® (бавовник), Bollgard® (бавовник), NewLeaf® (картопля), NatureGard® та ProteXta®. Як культурні рослини, так і їх посівний матеріал можуть бути стійкими до гербіцидів та у той самий час стійкими до поїдання комахами (трансгенні події з "поєднанням ознак"). Наприклад, насіння може бути здатним експресувати інсектицидний білок Cry3, у той самий час будучи толерантним до гліфосату.

Сільськогосподарські культури також розуміють як такі, що включають культури, одержані за допомогою традиційних способів селекції або генетичної інженерії та які містять так звані привнесені ознаки (наприклад, поліпшена стабільність під час зберігання, вища поживна цінність та поліпшений смак).

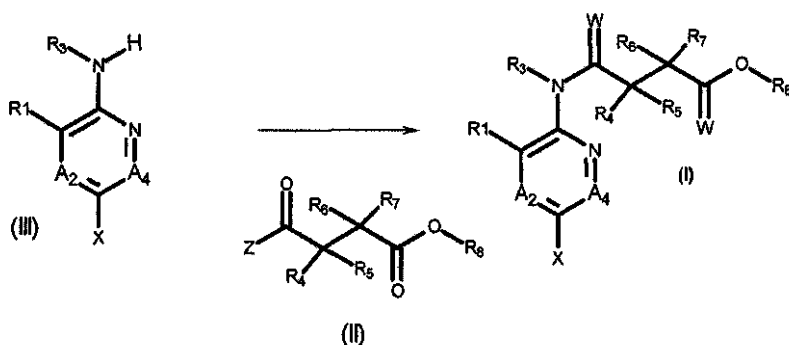
Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути у формі складного ефіру або кислоти, кожна з яких може мати властивості регулювання росту рослин. Як підтверджується в WO2009/109570, вважають, що складноефірна форма сполук формули I може бути гідролізована в рослині до кислотної форми. Особлива перевага може полягати в тому, що естерифіковані сполуки легше поглинаються рослиною, наприклад, через тканину листа.

У додатковому аспекті даного винаходу сполуку або композицію відповідно до даного винаходу можна вносити в комбінації з одним або декількома сполуками, що мають пестицидний ефект. Такі сполуки включають ті, які мають фунгіцидну, гербіцидну, антидотну, таку, що регулює ріст рослин, інсектицидну, нематодцидну або акарицидну активність.

У додатковому аспекті даного винаходу сполуки або композицію відповідно до даного винаходу можна вносити в комбінації з одним або декількома іншими сполуками, що мають ефект підвищення врожайності. Такі сполуки включають мікроелементи, сахариди, амінокислоти, флавоноїди, хініни та активатори/стимулятори росту рослин. Наприклад, такі сполуки включають природні або синтетичні гормони, ауксини, брасиностероїди, гібереліни, абсцизову кислоту, цитокіни, жасмонати, стригіолактони, саліцилову кислоту, етилен, 1-метилциклопропен, тринексапак-етил або їх похідні. Такі сполуки також включають пестициди, які мають ефект підвищення врожайності, наприклад, стробілурини (у тому числі азоксистробін, піраклостробін) та неонікотиніоїди (у тому числі тіаметоксам та імідаклоприд).

Сполуки за даним винаходом можуть бути виготовлені за допомогою наступних способів. Сполукою в наведеному нижче способі переважно є сполука, де A_2 являє собою азот, а A_4 являє собою C-R₁. Однак у способі рівною мірою застосовуються сполуки, де A_2 являє собою C-R₁, та A_4 являє собою азот, або де як A_2 , так і A_4 являють собою азот.

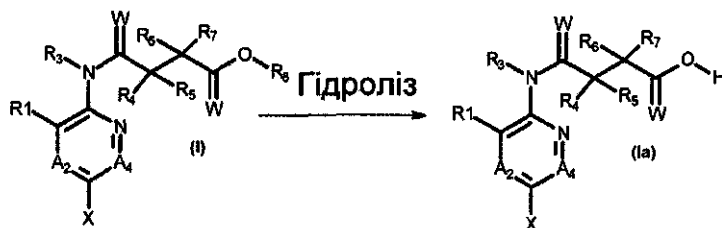
СХЕМА 1



Сполуки формули (I) можуть бути одержані зі сполуки формули (III) шляхом ацилювання у реакції сполук формули (II), у якій Z являє собою галоген, такий як хлор, а R₈ являє собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₁-C₆алкіл, заміщений захищеним або незахищеним гідроксилем або аміном, при цьому такі реакції, як правило, виконують за присутності основи та необов'язково за присутності нуклеофільного каталізатора. Альтернативно, можливо проводити реакцію у двофазній системі, що містить органічний розчинник, переважно етилацетат, та водний розчинник, переважно розчин бікарбонату натрію.

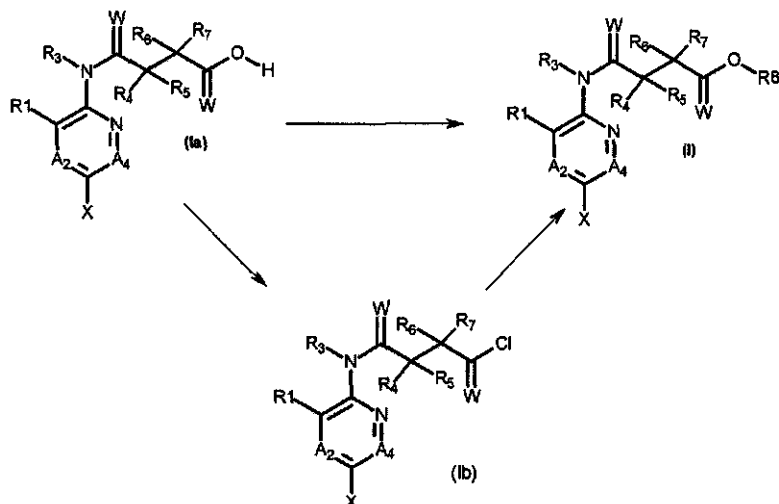
Сполуки формули (II) є комерційно доступними, наприклад, метилсукцинілхлорид, або можуть бути одержані за допомогою способів, відомих фахівцю в даній галузі.

СХЕМА 2



- 5 Сполуки формули (Ia) можуть бути одержані за допомогою обробки сполук формули (I), де R_8 являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл, заміщений захищеним або незахищеним гідроксилом або аміном, шляхом гідролізу в стандартних умовах, наприклад, за допомогою обробки гідроксидом лужного металу, таким як гідроксид натрію або гідроксид калію, у розчиннику, такому як етанол або тетрагідрофуран, за присутності води. Іншою альтернативою є обробка складного ефіру формули (Ia) кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним додаванням води. Реакцію виконують переважно за температури від -20°C до $+100^{\circ}\text{C}$, переважніше від 20°C до 80°C , зокрема, при 50°C .

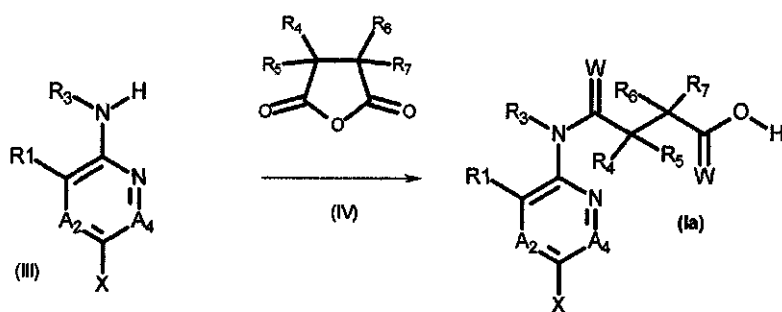
СХЕМА 3



- 15 Сполуки формули (I) можуть бути одержані зі сполуки формули (Ia) шляхом ацилювання у реакції похідної спирту формули $R_8\text{OH}$ за присутності сполучного реагенту, такого як DCC (N,N' -дициклогексилкарбодіїмід), EDC (1-етил-3-[3-диметиламінопропіл]-карбодіїмідгідрохлорид) або BOP-Cl (біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид), за присутності основи, такої як піридин, триетиламін, 4-(диметиламіно)піридин або діізопропілетиламін, та необов'язково за присутності нуклеофільного каталізатора, такого як гідроксибензотриазол.

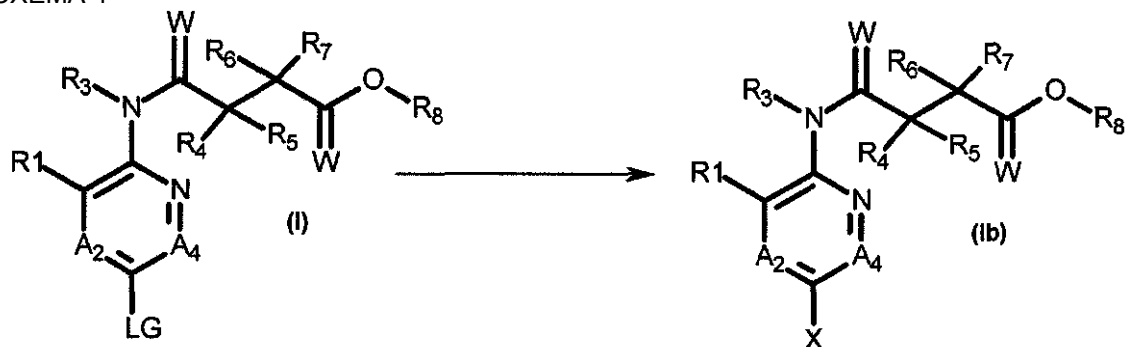
- 20 Альтернативно, сполуки формули (I) можуть бути одержані зі сполуки формули (Ib) з похідною спирту формули $R_8\text{OH}$ шляхом ацилювання. Реакція ацилювання може бути здійснена в основних умовах (наприклад, за присутності піридину, триетиламіну, 4-(диметиламіно)піридину або діізопропілетиламіну) та в придатному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, необов'язково за присутності нуклеофільного каталізатора. Реакцію виконують за температури від -120°C до $+130^{\circ}\text{C}$, переважно від -100°C до 100°C . Альтернативно, реакція може бути здійснена у двофазній системі, що містить органічний розчинник, переважно етилацетат, та водний розчинник, переважно насичений розчин бікарбонату натрію.

- 30 Сполуки формули (Ib) можуть бути одержані зі сполуки формули (Ia) у стандартних умовах, таких як обробка тіонілхлоридом або оксалілхлоридом, у розчиннику, такому як дихлорметан. Реакцію виконують переважно за температури від -20°C до $+100^{\circ}\text{C}$, переважніше від 0°C до 50°C , зокрема, за навколишньої температури.



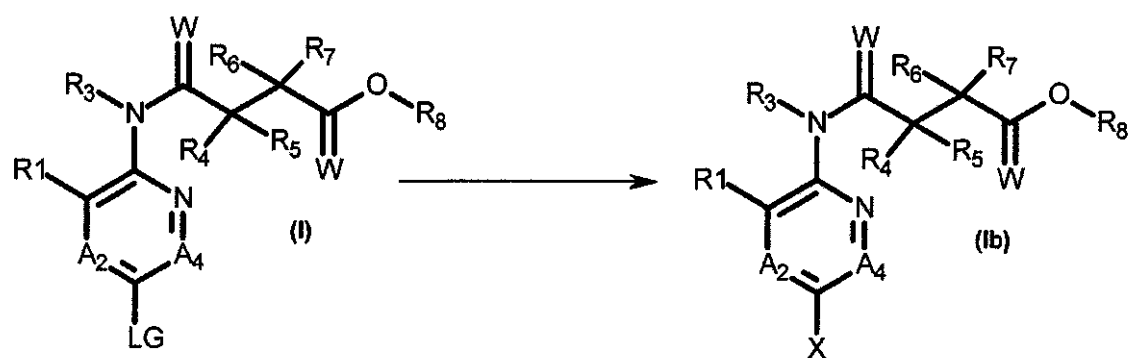
Сполуки формули (Ia) можуть бути одержані за допомогою обробки сполуки формули (III) похідною ангідриду формули (IV), такою як сукцинілангідрид, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Реакцію виконують переважно за температури від -20°C до $+120^{\circ}\text{C}$, переважніше від 20°C до 120°C .

СХЕМА 4



Сполуки формули (Ib), де X являє собою арил, гетероарил, вініл, аліл або циклопропіл, можуть бути одержані у реакції сполук формули (I), де LG являє собою придатну відхідну групу, таку як, наприклад, галоген або трифлат, з похідною формули Z-X, де Z являє собою бор або похідні олова, а X описаний для сполуки формули (Ib), за присутності придатної системи каталізатор/ліганд, часто комплексу паладію (0), та за присутності або за відсутності основи, такої як карбонат калію. Ці реакції можна виконувати під впливом мікрохвильового випромінювання або без нього. Такі реакції відомі фахівцю в даній галузі за назвою сполучень Стіллі та Судзукі, див. наприклад: Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis Kurti, Laszlo; Czako, Barbara; Editors. USA. (2005), Publisher: Elsevier Academic Press, Burlington, Mass, p.448 (сполучення Судзукі) та p.438 (сполучення Стіллі), а також згадані посилання.

СХЕМА 5



Сполуки формули (Ib), де X являє собою CCR, у якому R являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, H або триалкілсиліл, можуть бути одержані шляхом реакції сполук формули (I), у яких LG являє собою придатну відхідну групу, таку як, наприклад, галоген або трифлат, з похідною формули HCCR за присутності придатної системи каталізатор/ліганд, часто комплексу паладію (0), із джерелом міді або без джерела міді, такого як йодид міді, органічної основи, такої як діізопропілетиламін. Така реакція відома фахівцю в даній галузі за назвою сполучення Соногашири, див. наприклад: Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis Kurti, Laszlo; Czako, Barbara; Editors. USA. (2005), Publisher: Elsevier Academic Press, Burlington, Mass, p.424 (сполучення Соногашири), а також цитовані посилання.

Сполуки формули (Ib), де X являє собою CCH, можуть бути одержані у реакції сполук формули (Ib), де X являє собою CCSiR_3 , у якому R являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкільну групу, з основою, такою як карбонат калію, із джерелом фториду, таким як фторид калію. Сполуки формули (I), де W являє собою сірку, можуть бути одержані зі сполуки формули (I), де W являє собою кисень, шляхом нагрівання з реагентом, що переносить тіогрупу, таким як реагент Лавессона або пентасульфід фосфору.

ПРИКЛАДИ

Для аналізу сполук застосовували наступні способи HPLC-MS. Спосіб A

Спектри реєстрували на ZQ Mass Spectrometer від Waters (одиначний квадрупольний мас-спектрометр), оснащений джерелом електророзпорошення (полярність: позитивні або негативні іони, напруга на капілярі: 3,00 кВ, напруга на конусі: 30,00 В, напруга на екстракторі: 2,00 В, температура джерела: 100°C, температура десольватації: 250°C, потік газу через конус: 50 л/година, потік газу десольватації: 400 л/година, діапазон маси: 100-900 Да) та Agilent 1100 LC (дегазатор розчинника, насос для двокомпонентних сумішей, нагріваний відсік для колонок та детектор на діодній матриці). Колонка: Phenomenex Gemini C18, 3 мкм, 30 x 3 мм, температура: 60°C, діапазон довжини хвилі DAD (нм): 210-500; градієнт розчинника: A = вода + 0,05% HCOOH , B = ацетонітрил/метанол (4:1, об.: об.) + 0,04% HCOOH ; градієнт: 0 хвилин 5% B; 2-2,8 хвилини 100% B; 2,9-3 хвилини 5%. Потік (мл/хвилина) 1,7.

Спосіб B

Спектри реєстрували на ZQ Mass Spectrometer від Waters (одиначний квадрупольний мас-спектрометр), оснащений джерелом електророзпорошення (полярність: позитивні або негативні іони, напруга на капілярі: 3,00 кВ, напруга на конусі: 30,00 В, напруга на екстракторі: 2,00 В, температура джерела: 100°C, температура десольватації: 250°C, потік газу через конус: 50 л/година, потік газу десольватації: 400 л/година, діапазон маси: 100-900 Да) та Agilent 1100 LC (дегазатор розчинника, насос для двокомпонентних сумішей, нагріваний відсік для колонок та детектор на діодній матриці). Колонка: Phenomenex Gemini C18, 3 мкм, 30 x 3 мм, температура: 60°C, діапазон довжини хвилі DAD (нм): 210-500; градієнт розчинника: A = вода + 5% MeOH + 0,05% HCOOH , B = ацетонітрил + 0,05% HCOOH ; градієнт: 0 хвилин 0% B; 2-2,8 хвилини 100% B; 2,9-3 хвилини 0%. Потік (мл/хвилина) 1,7.

Спосіб C

Спектри реєстрували на ZQ Mass Spectrometer від Waters (одиначний квадрупольний мас-спектрометр), оснащений джерелом електророзпорошення (полярність: позитивні або негативні іони, напруга на капілярі: 3,00 кВ, напруга на конусі: 30,00 В, напруга на екстракторі: 2,00 В, температура джерела: 150°C, температура десольватації: 350°C, потік газу через конус: 50 л/година, потік газу десольватації: 400 л/година, діапазон маси: 100-900 Да) та Acquity UPLC від Waters: насос для двокомпонентних сумішей, нагріваний відсік для колонок та детектор на діодній матриці. Дегазатор розчинника, насос для двокомпонентних сумішей, нагріваний відсік для колонок та детектор на діодній матриці. Колонка: Waters UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 30 x 2,1 мм, температура: 60°C, діапазон довжини хвилі DAD (нм): 210-500, градієнт розчинника: A = вода + 5% MeOH + 0,05% HCOOH , B = ацетонітрил + 0,05% HCOOH ; градієнт: 0 хвилин 10% B, 90% A; 1,2-1,5 хвилини 100% B; потік (мл/хвилина) 0,85.

Спосіб D

Спектри реєстрували на SQD Mass Spectrometer від Waters (одиначний квадрупольний мас-спектрометр), оснащений джерелом електророзпорошення (полярність: позитивні або негативні іони, напруга на капілярі: 3,00 кВ, напруга на конусі: 30,00 В, напруга на екстракторі: 2,00 В, температура джерела: 150°C, температура десольватації: 250°C, потік газу через конус: 0 л/година, потік газу десольватації: 650 л/година, діапазон маси: 100-900 Да) та Acquity UPLC від Waters: насос для двокомпонентних сумішей, нагріваний відсік для колонок та детектор на діодній матриці. Дегазатор розчинника, насос для двокомпонентних сумішей, нагріваний відсік для колонок та детектор на діодній матриці. Колонка: Phenomenex Gemini C18, 3 мкм, 30 x 2 мм, температура: 60°C, діапазон довжини хвилі DAD (нм): 210-500; градієнт розчинника: A = вода + 5% MeOH + 0,05% HCOOH , B = ацетонітрил + 0,05% HCOOH ; градієнт: градієнт: 0 хвилин 0% B, 100% A; 1,2-1,5 хвилини 100% B; потік (мл/хвилина) 0,85.

Спосіб E

Ті самі умови, що використовували для способу C, за винятком того, що спектрометром є: SQD Mass Spectrometer від Waters (одиначний квадрупольний мас-спектрометр).

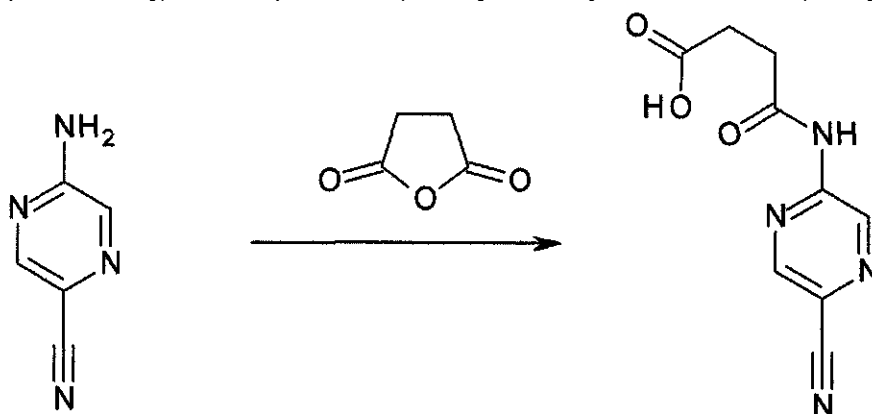
Спосіб F

Спектри реєстрували на Mass Spectrometer від Waters (одиначний квадрупольний мас-спектрометр SQD або ZQ), оснащений джерелом електророзпорошення (полярність: позитивні або негативні іони, напруга на капілярі: 3,00 кВ, діапазон напруги на конусі: 30-60 В, напруга на

екстракторі: 2,00 В, температура джерела: 150°C, температура десольватації: 350°C, потік газу через конус: 0 л/година, потік газу десольватації: 650 л/година, діапазон маси: 100-900 Да) та Acquity UPLC від Waters: насос для двокомпонентних сумішей, нагріваний відсік для колонок та детектор на діодній матриці. Дегазатор розчинника, насос для двокомпонентних сумішей, нагріваний відсік для колонок та детектор на діодній матриці. Колонка: Waters UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 30 x 2,1 мм, температура: 60°C, діапазон довжини хвилі DAD (нм): 210-500; градієнт розчинника: А = вода + 5% MeOH + 0,05% HCOOH, В = ацетонітрил + 0,05% HCOOH: градієнт: градієнт: 0 хвилин 0% В, 100% А; 1,2-1,5 хвилини 100% В; потік (мл/хвилина) 0,85.

У всьому даному розділі використовуються наступні аббревіатури: s = синглет; bs = широкий синглет; d = дуплет; dd = подвійний дуплет; dt = подвійний триплет; t = триплет, tt = потрійний триплет, q = квартет, m = мультиплет; Me = метил; Et = етил; Pr = пропіл; Bu = бутил; т.п. = точка плавлення; RT = час утримання, M+H = молекулярний катіон (тобто виміряна молекулярна маса).

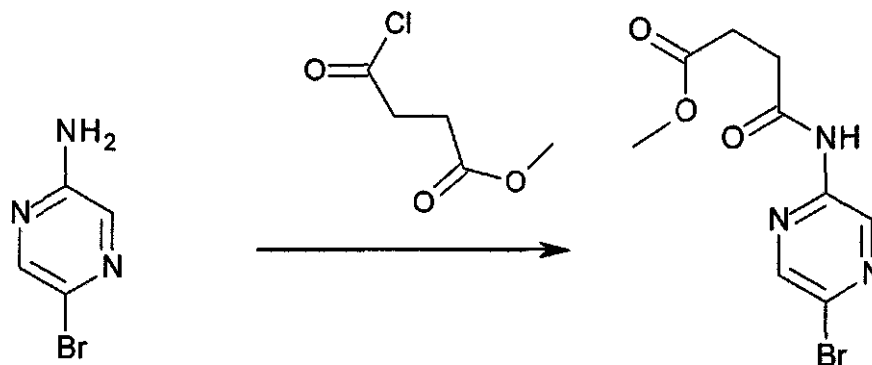
Приклад I: 4-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутанова кислота (сполука A1)



5-Амінопіразин-2-карбонітрил (комерційно доступний, 1,0 г, 8,32 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані, згодом додавали бурштиновий ангідрид (1,04 г, 10,4 ммоль), суміш збовтували за кімнатної температури протягом 2 годин та за температури флегми протягом ночі. Згодом додавали 1,0 еквівалента бурштинового ангідриду, та розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 днів. Реакцію зупиняли, та розчин розділяли між етилацетатом та водою. Водний шар відокремлювали, підкислювали та екстрагували етилацетатом (3 x). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюювали сумішшю циклогексан-етилацетат (1/3) з оцтовою кислотою (1%) з одержанням 4-[(5-ціанопіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутанової кислоти A1 (1,30 г, 71%). Т.п. = 201-202°C, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (bs, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,55 (t, 2H) частин на мільйон. LC-MS (спосіб В): RT 0,96, 219 (M-H⁺)

Сполуки A26, A28 та A35 з таблиці А одержували за допомогою того самого способу з комерційного вихідного матеріалу.

Приклад II: метил-4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат (сполука A2)



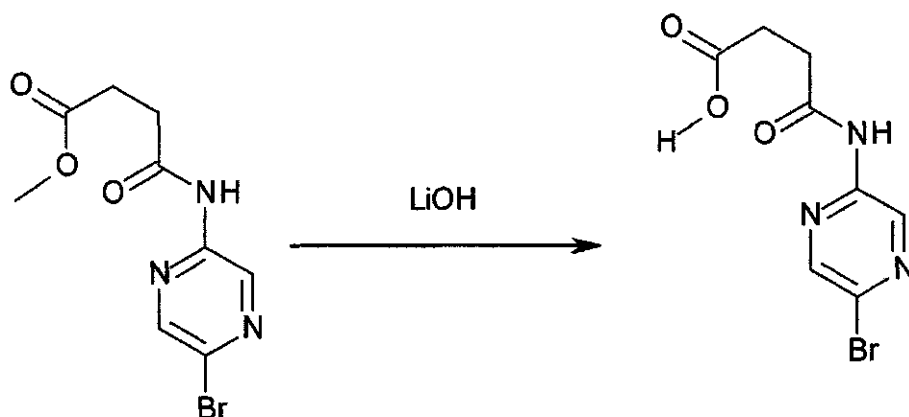
2-аміно-5-бромпіразин (комерційно доступний, 0,687 г, 1,0 екв.) розчиняли у тетрагідрофурані (10 мл). Згодом послідовно додавали N,N-диметиланілін (500 мкл, 1,0 екв.) та метил-4-хлор-4-оксобутаноат (535 мкл, 1,1 екв.). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Реакцію зупиняли, та розчин розділяли між етилацетатом та водою. Водний

шар відокремлювали та екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюювали сумішшю циклогексан-етилацетат з одержанням метил-4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноату A2 (70%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (bs, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,62 (t, 2H) частин на мільйон. LC-MS (спосіб A): RT 1,28, 290 (M+H⁺).

Сполуки A4, A5, A7, A9, A25, A27, A30, A42, A43, A44, A45, A46, A47 та A51 з таблиці A одержували за допомогою того самого способу з комерційно доступного вихідного матеріалу.

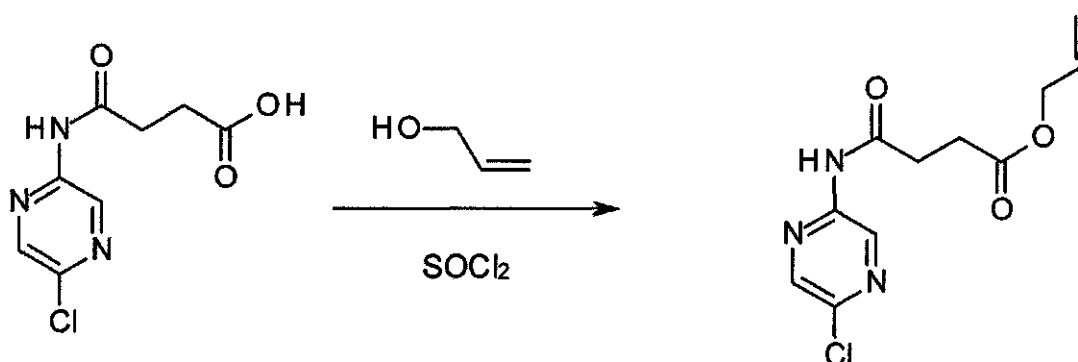
Сполуку A24 та A37 з таблиці A одержували за допомогою того самого способу з проміжної сполуки (1.1).

Приклад III: 4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутанова кислота (сполука A3)



До розчину метил-4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноату (приклад II, 0,400 г, 1,0 екв.) у суміші тетрагідрофурану (15 мл) та води (5 мл) додавали гідроксид літію (0,058 г, 1,0 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш збовтували за кімнатної температури. Залишок розводили насиченим розчином гідрокарбонату натрію та промивали етилацетатом. Водну фазу підкислювали шляхом додавання водної хлористоводневої кислоти (концентрованої) та два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та концентрували у вакуумі з одержанням бажаної сполуки 4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутанової кислоти A3 (0,343 г, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (bs, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,55 (m, 2H) частин на мільйон. LC-MS (спосіб A): RT 1,08, 274 (M-H⁺).

Сполуки A6, A8, A29, A48, A49 та A50 з таблиці A одержували за допомогою того самого способу з проміжної сполуки, одержаної, як описано в ПРИКЛАДІ II. Приклад IV: аліл-4-[(5-хлорпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат (сполука A10)



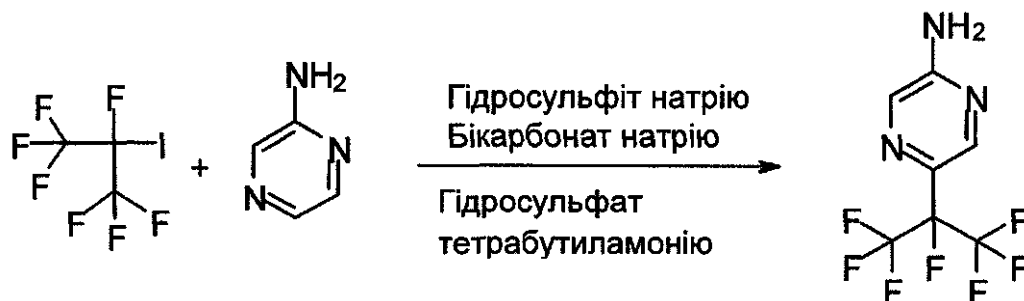
До розчину проп-2-ен-1-олу (2 мл) краплями додавали тіонілхлорид (3 екв, 1,7 ммоль). Через 5 хвилин до розчину додавали 4-[(5-хлорпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутанову кислоту A6 (одержану, як описано вище, 0,13 г, 0,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакцію зупиняли, та розчин розділяли між етилацетатом та водою. Водний шар відокремлювали та екстрагували етилацетатом (2 х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сушили над сульфатом магнію, згодом концентрували у вакуумі. Залишок спочатку промивали циклогексаном, і одержану тверду речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюювали сумішшю циклогексан-етилацетат з одержанням аліл-4-[(5-хлорпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноату A10

(37%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 9,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (bs, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 2,80 (m, 4H).

Сполуки A10, A11 та A23 з таблиці А одержували за допомогою того самого способу з комерційного вихідного матеріалу. Спирт використовували як розчинник та реагент.

5 Сполуки A12-A22 з таблиці А одержували за допомогою того самого способу з використанням 4-[(5-хлорпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутанової кислоти A3 як вихідного матеріалу.

Проміжна сполука L1: 5-[1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил)етил]піразин-2-амін (1.1)



10 До розчину піразин-2-аміну (15,0 г, 157,7 ммоль) у суміші води (120 мл) та трет-бутилметилового ефіру (120 мл) послідовно додавали 2-йоднафторбутан (1,2 екв., 189,3 ммоль, 27,5 мл), гідросульфід натрію (1,2 екв., 189,3 ммоль, 16 мл), гідрокарбонат натрію (1,2 екв., 189,3 ммоль) та гідросульфат тетрабутиламонію ("TBAHS") (0,11 екв., 17,35 ммоль). Реакційну суміш збовтували за навколишньої температури протягом 16 годин. Суміш фільтрували, і фільтрат двічі екстрагували трет-бутилметилловим ефіром. Об'єднані органічні фази послідовно промивали водою, воднохлористоводневою кислотою (1 Н) та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (AcOEt/циклогексан: 1/4 -> 1/2) з одержанням 5-[1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил)етил]піразин-2-аміну (1.1) з виходом 4%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,93 (bs, 2H, NH_2) частин на мільйон.

20 5-(1,1,2,2,2-Пентафторетил)піразин-2-амін (використовуваний як вихідний матеріал для A37) одержували за допомогою того самого способу шляхом застосування перфторетилйодиду: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,44 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 5,02 (bs, 2H, NH_2) частин на мільйон.

Приклад V: метил-4-оксо-4-[(5-вінілпіразин-2-іл)аміно]бутаноат (сполука A32)



25 Метил-4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат (A2, 1,00 г, 3,47 ммоль) розчиняли в толуені в посудині для мікрохвильового реактора та додавали трибутилвінілолово (1,22 г, 3,82 ммоль), хлорид літію (0,178 г, 4,17 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,405 г, 0,347 ммоль). Аргон барботували через суміш протягом приблизно 5 хвилин, та посудину нагрівали під впливом мікрохвильового випромінювання протягом 5 хвилин при 150°C. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, сушили та випарювали. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (AcOEt/циклогексан: 1/99 -> 99/1) з одержанням метил-4-оксо-4-[(5-вінілпіразин-2-іл)аміно]бутаноату A32 (0,42 г, 1,8 ммоль, вихід 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 9,42 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 6,72 (1 H, m), 6,21 (1 H, d), 5,48 (1 H, s), 3,72 (3H, s), 2,78 (4 H, m).

35 Сполуку A33 з таблиці А одержували за допомогою того самого способу з комерційного вихідного матеріалу та A2. Сполуку одержували у формі суміші E- та Z-ізомерів при подвійному зв'язку.

Приклад VI: метил-4-[(5-циклопропілпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат (сполука A31)



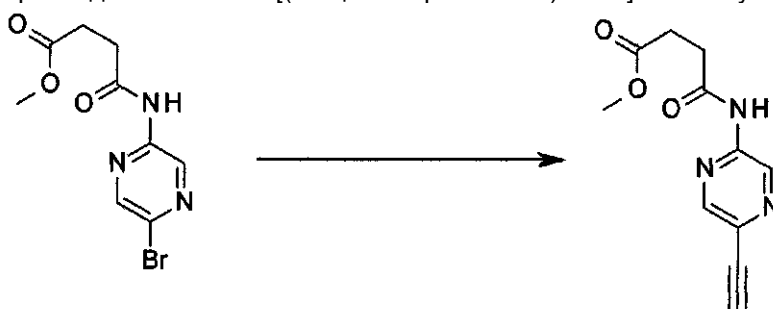
У герметичну пробірку додавали метил-4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат (A2, 1,00 г, 3,47 ммоль), K_3PO_4 (2,58 г), ацетат паладію (II) (0,0795 г), трициклогексилфосфін (0,195 г), циклопропілборонову кислоту (0,447 г), толуен (3 мл) та воду (0,05 мл). Аргон барботували через суміш протягом приблизно 5 хвилин. Згодом суміш нагрівали під впливом мікрохвильового випромінювання протягом 5 хвилин при 150°C. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, сушили та випарювали. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (AcOEt/циклогексан: 1/99 → 99/1) з одержанням метил-4-[(5-циклопропілпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноату (A31, 0,020 г, 0,080 ммоль, вихід 2,31%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 9,28 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, s), 3,72 (3H, s), 2,75-2,65 (4H, m), 2,00 (1H, m), 1,00 (4 H, m).

Приклад VII: метил-4-[(5-ацетилпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат (сполука A34)



Метил-4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат (A2, 1,00 г, 3,47 ммоль) розчиняли в толуені в посудині для мікрохвильового реактора, та додавали хлорид літію (0,178 г, 4,17 ммоль), тетракіс трифенілфосфін паладій (0,405 г, 0,347 ммоль) та трибутил(1-етоксивініл)станан (1,88 г, 5,21 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в герметичній посудині протягом ночі при 100°C. Суміш розводили етилацетатом та промивали водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , і розчинник випарювали. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (AcOEt/циклогексан: 1/99 → 99/1) з одержанням метил-4-[(5-(1-етоксивініл)піразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноату (0,36 г, 1,3 ммоль, вихід 37%). Цей продукт (0,34 г, 1,2 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (2,20 г, 2,4 мл), і додавали хлористоводневу кислоту (1,2 мл, 2,4 ммоль, 2M). Через 1 годину до суміші додавали сольовий розчин, та її екстрагували 3 рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$ та випарювали. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (AcOEt/циклогексан: 1/99 → 99/1) з одержанням метил-4-[(5-ацетилпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноату A34 (0,14 г, 0,56 ммоль, вихід 46%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 9,52 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,88 (1H, s), 3,70 (3H, s), 2,88-2,75 (2H, m), 2,58 (3H, s).

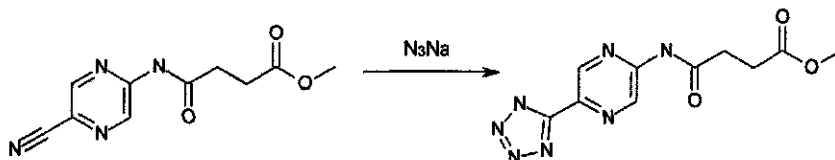
Приклад VIII: метил-4-[(5-ацетилпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат (сполука A34)



Розчин метил-4-[(5-бромпіразин-2-іл)аміно]-4-оксобутаноату (A2, 1,0 г, 3,5 ммоль), йодиду міді (0,17 ммоль, 0,033 г), діізопропіламіну (4,2 ммоль, 0,42 г, 0,59 мл) та

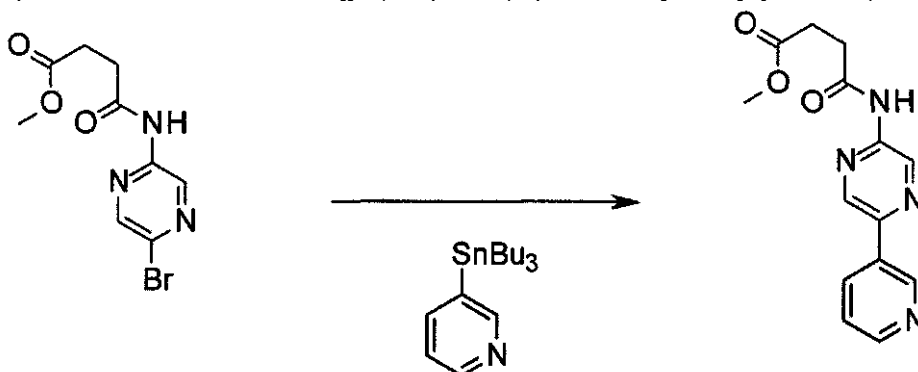
біс(трифенілфосфін)дихлориду паладію (II) (0,17 ммоль, 0,12 г) в тетрагідрофурані (30 мл) дегазували за допомогою Ar. Згодом повільно додавали етиніл(триметил)силан (7,60 ммоль, 0,75 г, 1,1 мл), та суміш збовтували протягом ночі. Суміш фільтрували через прокладку целіту, яку промивали етилацетатом, та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/циклогексан: 1/99->99/1) з одержанням метил-4-оксо-4-[[5-(2-триметилсилилетинил)піразин-2-іл]аміно]бутаноату (E, 0,85 г, 2,8 ммоль, вихід 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,46 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,33 (1H, s), 3,71 (3H, s), 2,88-2,75 (2 H, m), 0,20 (9H, s).

Приклад IX: метил-4-оксо-4-[[5-(1H-тетразол-5-іл)піразин-2-іл]аміно]бутаноат A36



Суміш метил-4-[[5-ціанопіразин-2-іл]аміно]-4-оксобутаноату A4 (0,168 г, 0,7173 ммоль), азиду натрію (0,141 г, 0,076 мл, 2,15 ммоль) та хлориду триетиламонію (0,156 г, 0,146 мл, 1,11 ммоль) збовтували 4 години при 150°C в і-метил-2-піролідіноні (10 мл). Суміш охолоджували та розводили водою. Після підкислювання водною хлористоводневою кислотою (1 Н) фільтрат двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази поєднували, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок суспендували в етилацетаті та фільтрували з одержанням метил-4-оксо-4-[[5-(1H-тетразол-5-іл)піразин-2-іл]аміно]бутаноату A36 (0,085 г, вихід 43%). Т.п.: 270-274°C. LC-MS (спосіб F): RT 0,49,278 (M+H⁺).

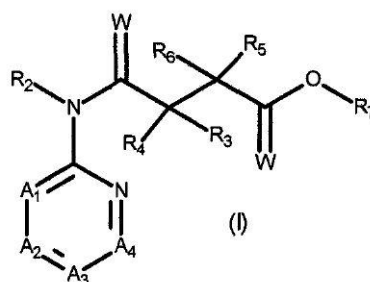
Приклад X: метил-4-оксо-4-[[5-(3-піридил)піразин-2-іл]аміно]бутаноат (сполука A39)



Метил-4-[[5-бромпіразин-2-іл]аміно]-4-оксобутаноат (A2, 200 мг, 0,694 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (4,5 мл) у посудині для мікрохвильового реактора, та додавали 3-піридилтрибутилстанан (0,833 ммоль, 0,29 мл) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,069 ммоль). Аргон барботували через суміш протягом приблизно 5 хвилин, і посудину нагрівали під впливом мікрохвильового випромінювання протягом 10 хвилин при 150°C. Розчин випарювали, і залишок розводили ацетонітрилом, промивали циклогексаном (2 х) та випарювали. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (RF-пристрій, AcOEt/циклогексан: 1/1->1/0) з одержанням метил-4-оксо-4-[[5-(3-піридил)піразин-2-іл]аміно]бутаноату (сполуки A39) (0,072 г, вихід 36%). LCMS (спосіб F): RT 0,53 хвилини, 287 (M+H⁺). Сполуки A38, A40, A41 та A52 з таблиці A одержували за допомогою того самого способу з використанням відповідного сполучного реагенту.

Таблиця А

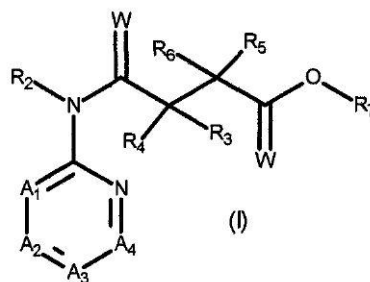
Сполуки формули (I), де W являє собою O, R₃, R₄, R₅ та R₆ являють собою H



							Аналітичні дані: т.п. у °C, LCMS або ¹ H ЯМР	
Сполука (посилан- ня з таблиці 1)	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	R ₇	Спосіб LCMS	Утримання (хвилини)	Маса
A1 (1.08)	C-H	N	C-CN	C-H	H	B	0,96	219 (M-H ⁺)
A2 (1.00)	C-H	N	C-Br	C-H	CH ₃	A	1,28	288 (M-H ⁺)
A3 (1.05)	C-H	N	C-Br	C-H	H	A	1,08	274 (M-H ⁺)
A4 (1.03)	C-H	N	C-CN	C-H	CH ₃	B	1,16	233 (M-H ⁺)
A5 (1.01)	C-H	N	C-Cl	C-H	CH ₃	A	1,23	242 (M-H ⁺)
A6 (1.06)	C-H	N	C-Cl	C-H	H	A	1,04	228 (M-H ⁺)
A7	C-H	N	C-Br	C-CH ₃	CH ₃	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,19 (bs, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 2,57 (s, 3H) частин на мільйон		
A8	C-H	N	C-Br	C-CH ₃	H	C	0,64	288 (M-H ⁺)
A9 (1.04)	C-H	N	C-CF ₃	C-H	CH ₃	E	0,79	276 (M-H ⁺)
A10	C-H	N	C-Cl	C-H	CH ₂ C HCH ₂	D	0,75	270 (M-H ⁺), 268 (M-H ⁺)
A11	C-H	N	C-Cl	C-H	(CH ₂) ₃ CH ₃	D	0,87	286 (M-H ⁺)
A12	C-H	N	C-Br	C-H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	D	0,67	332 (M-H ⁺)
A13	C-H	N	C-Br	C-H	(CH ₂) ₂ SCH ₃	D	0,78	350 (M-H ⁺), 348 (M-H ⁺)
A14	C-H	N	C-Br	C-H	CH ₂ C HCH ₂	D	0,77	316 (M-H ⁺), 314 (M-H ⁺)
A15	C-H	N	C-Br	C-H	(CH ₂) ₃ CH ₃	D	0,89	332 (M-H ⁺), 331 (M-H ⁺)
A16	C-H	N	C-Br	C-H	(CH ₂) ₂ CHCH ₂	D	0,83	328 (M-H ⁺)
A17	C-H	N	C-Br	C-H	(CH ₂) ₄ CH ₃	D	0,95	344 (M-H ⁺)
A18	C-H	N	C-Br	C-H	CH ₂ CH (CH ₂) ₄	D	0,95	356 (M-H ⁺), 354 (M-H ⁺)
A19	C-H	N	C-Br	C-H	CH ₂ CF ₃	D	0,81	358 (M-H ⁺), 356 (M-H ⁺)
A20	C-H	N	C-Br	C-H	CH ₂ CH(C H ₃) CH ₂ CH ₃	D	0,87, 0,94	344 (M-H ⁺)
A21	C-H	N	C-Br	C-H	CH(CH ₃) CH ₂ CH ₂ C H ₃	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,22 (bs, 2H), 4,97 (m, 1H), 2,74 (s, 4H), 1,7-1,25 (m, 4H), 1,22 (d, 3H), 0,88 (t, 3H)		

Таблиця А

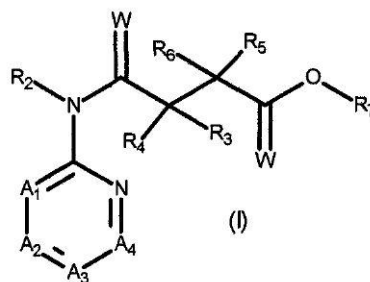
Сполуки формули (I), де W являє собою O, R₃, R₄, R₅ та R₆ являють собою H



							Аналітичні дані: т.п. у °C, LCMS або ¹ H ЯМР	
Сполука (посилан- ня з таблиці 1)	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	R ₇	Спосіб LCMS	Утримання (хвилини)	Маса
A22	C-H	N	C-Br	C-H	CH ₂ C CH	D	0,72	312(MH-H ⁺)
A23	C-H	N	C-Cl	C-H	(CH ₂) ₂ CHCH ₂	D	0,81	284 (M+H ⁺), 282 (M-H ⁺)
A24	C-H	N	C ₃ F ₇	C-H	CH ₃	F	1,00	378 (M+H ⁺), 376 (M-H ⁺)
A25	C-H	C-H	C-Cl	N	CH ₃	A	1,14	244 (M+H ⁺)
A26	C-H	C-H	C-Br	N	H	A	0,98	274 (M+H ⁺)
A27	C-H	C-H	C-CN	N	CH ₃	B	1,12	235 (Mh-H ⁺), 233 (M-H ⁺)
A28	C-H	C-H	C-CN	N	H	B	0,87	221 (MH-H ⁺), 219 (M-H ⁺)
A29	C-H	N	C ₃ F ₇	C-H	H	F	0,88	364 (MH-H ⁺), 362 (M-H ⁺)
A30	C-H	N	C-Me	C-H	CH ₃	F	0,52	224 (MH-H ⁺)
A31	C-H	N	C-CH(CH ₂) ₂	C-H	CH ₃	F	0,71	250 (MH-H ⁺)
A32	C-H	N	C-CH=CH ₂	C-H	CH ₃	F	0,66	236 (MH-H ⁺)
A33	C-H	N	C-CH=CH-Me	C-H	CH ₃	F	0,68	250 (MH-H ⁺)
A34	C-H	N	C-C(O)Me	C-H	CH ₃	F	0,64	252 (MH-H ⁺)
A35	C-H	N	C-Me	C-H	H	F	0,25	210 (M+H ⁺)
A36	C-H	N	Тетразол-5-іл	C-H	CH ₃	F	0,49	278 (M+H ⁺)
A37	C-H	N	CF ₃ CF ₂	C-H	CH ₃	F	0,90	326 (M-H ⁺)
A38	C-H	N	Тієн-2-іл	C-H	CH ₃	F	0,81	292 (M+H ⁺)
A39	C-H	N	Піридин-3-іл	C-H	CH ₃	F	0,53	287 (M+H ⁺)
A40	C-H	N	2-Фурил	C-H	CH ₃	F	0,73	276 (M+H ⁺)
A41	C-H	N	3-Метил- піридин-2-іл	C-H	CH ₃	F	0,67	301 (M+H ⁺)
A42	C-Cl	N	Cl	C-H	CH ₃	Т.п. у °C - 140°C		
A43	C-H	N	CH ₃ O	C-H	CH ₃	Т.п. у °C - 145°C		
A44	C-OC H ₃	N	Cl	C-H	CH ₃	F	0,70	274 (M+H ⁺)
A45	C-H	N	CO ₂ CH ₃	C-H	CH ₃	F	0,57	268 (M+H ⁺)
A46	C-H	N	CO ₂ CH ₂ CH ₃	C-H	CH ₃	F	0,65	282 (M+H ⁺)
A47	C-H	N	I	C-H	CH ₃	F	0,73	336 (M+H ⁺)
A48	C-Cl	N	Cl	C-H	H	F	0,52	264 (M+H ⁺)
A49	C-H	N	CH ₃ O	C-H	H	F	0,38	226 (M+H ⁺)
A50	C- OCH ₃	N	Cl	C-H	H	F	0,57	260 (M+H ⁺)

Таблиця А

Сполуки формули (I), де W являє собою O, R₃, R₄, R₅ та R₆ являють собою H



							Аналітичні дані: т.п. у °С, LCMS або ¹ Н ЯМР	
Сполука (посилання з таблиці 1)	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	R ₇	Спосіб LCMS	Утримання (хвилини)	Маса
A51	C-H	N	Cl	C-OCH ₃	CH ₃	F	0,77	274 (M+H ⁺)
A52	C-H	N	2-Метил- сульфаніл- піримидин-4- іл	C-H	CH ₃	F	0,85	334 (M+H ⁺)

Біологічні приклади

Розробили два біологічні аналізи для аналізування активності сполук відповідно до даного винаходу. У першому аналізі кількісно визначали активність сполуки щодо бобів на основі її ефекту стосовно подовження черешка другого листа. У другому аналізі визначали ефект сполук стосовно росту коріння пшениці.

Приклад В1. Аналіз на бобах

Квасоллю звичайну (*Phaseolus vulgaris*) сорту FuMo висівали в 0,5-літрові горщики в піщаний суглинок без додаткового добрива. Рослини вирощували в тепличних умовах при 22/18°C (день/ніч) та за відносної вологості 80%; забезпечували світло понад 25 клк.

Рослини обробляли тестованими сполуками через одинадцять днів після висівання, коли довжина другого міжвузля досягала 2-5 мм. Перед застосуванням кожен зі сполук розчиняли в диметилсульфоксиді та розводили в суміші етанолу та води (об'ємне співвідношення 1:1). П'ять мікролітрів тестованої сполуки наносили піпеткою на насічку, яку наносили після відокремлення покривного листа від основи другого міжвузля. Через чотирнадцять днів після застосування визначали довжину черешка другого листа (вимірювали від основи черешка до основи першого листка) для кількісного визначення активності сполук.

Наступні сполуки давали щонайменше 10% збільшення довжини черешка другого листа:

A2, A3, A5, A6, A9, A10, A11, A12, A22.

Приклад В2. Аналіз на пшениці

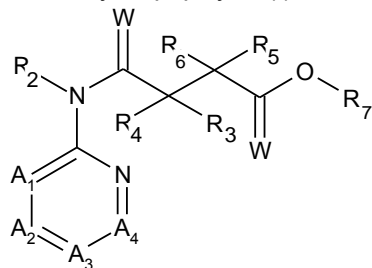
Тестовані сполуки розчиняли в невеликих об'ємах диметилсульфоксиду та розводили до відповідної концентрації водою. Насіння пшениці (*Triticum aestivum*) сорту Агіпа висівали в міні-пакети (10,5 x 9,0 см), які містили 5 мл розчину відповідної сполуки. Міні-пакети зберігали при 17°C протягом трьох днів для забезпечення проростання насіння. Згодом рослини зберігали при 5°C. Через дванадцять днів після посіву/застосування рослини видаляли з міні-пакетів та аналізували. Ефект сполук кількісно оцінювали шляхом визначення площі рослини (коріння та пагонів) та скрученості коріння (скрученість є показником активності брасиностероїдного типу).

Наступні сполуки давали зниження щонайменше на 20% площі рослини (коріння та пагонів) та показували фенотип скрученого коріння:

A2, A3, A5, A6, A10, A11, A12, A22.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



, (I)

5

де

кожний W незалежно являє собою O або S;

A₁ являє собою C-R₁;кожний з A₂ та A₄ незалежно являє собою C-R₁ або азот, де кожний R₁ може бути однаковим або різним, і де щонайменше один з A₂ та A₄ являє собою азот;

10

A₃ являє собою C-X;R₁ являє собою H, ціано, галоген, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкіл або C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома галогенами, гідроксилами, амінами;X являє собою галоген, C₁-C₆галогеналкіл, ціано, тиоціанат, нітро, C₁-C₆алкокси, C₁-

15

C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆галогеналкілтіо, C₁-C₆алкілсульфініл, C₁-C₆галогеналкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₁-C₆галогеналкілсульфоніл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, амін, N-C₁-C₆алкіламін, N,N-ді-C₁-C₆алкіламін, C₁-C₆алкілкарбоніл, C₁-C₆алкоксикарбоніл, C₁-C₆галогеналкоксикарбоніл, C₁-C₆галогеналкілкарбоніл, C₃-C₈циклоалкіл, форміл або меркапто;

або X являє собою гетероарил або гетероарил, заміщений одним або декількома галогенами,

20

ціано, C₁-C₆алкілами, C₁-C₃галогеналкілами;R₂ являє собою H, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₁-C₄алкілкарбоніл, C₁-C₆алкоксикарбоніл;або R₂ являє собою C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома ціано, амінами, карбонілами;R₃, R₄, R₅ та R₆ незалежно являють собою водень, галоген, нітро, ціано, C₁-C₃алкіл, C₁-C₃галогеналкіл, C₁-C₃алкокси, гідроксил, -OC(O)R₉, амін, N-C₁-C₃алкіламін або N,N-ді-C₁-C₃алкіламін;

25

R₇ являє собою водень, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆галогеналкеніл, C₂-C₆алкініл, C₂-C₆галогеналкініл, C₃-C₇циклоалкіл, бензил або бензил, заміщений замісниками R₁₀, арил або арил, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀, гетероарил або гетероарил, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀, гетероцикліл або гетероцикліл, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀;

30

або R₇ являє собою C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома ціано, нітро, амінами, гідроксилами, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆галогеналкілтіо, C₁-C₆алкілсульфініл, C₁-C₆галогеналкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₁-C₆галогеналкілсульфоніл, C₃-C₇циклоалкіл, N-C₁-C₆алкіламін, N,N-ді-C₁-C₆алкіламін, бензил або бензил, заміщений замісниками R₁₀, арил або арил, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀, гетероарил або гетероарил, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀, гетероцикліл або гетероцикліл, заміщений одним-п'ятьма замісниками R₁₀;

35

кожний R₁₀ незалежно являє собою ціано, нітро, аміно, гідрокси, галоген, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆галогеналкеніл, C₂-C₆алкініл, C₂-C₆галогеналкініл, C₃-C₆циклоалкіл, C₃-C₆галогенциклоалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆галогеналкілтіо, C₁-C₆алкілсульфініл, C₁-C₆галогеналкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₁-C₆галогеналкілсульфоніл, N-C₁-C₆алкіламіно, N,N-ді-(C₁-C₆алкіл)аміно, N,N-ді-(C₁-C₆алкіл)амінокарбоніл, N,N-ді-(C₁-C₆алкіл)аміносульфоніл, C₁-C₆алкілкарбоніл, C₁-C₆алкілкарбонілокси, C₁-C₆алкоксикарбоніл, C₁-C₆алкілкарбоніламіно; та R₉ являє собою водень, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси або C₁-C₆галогеналкіл; або її солі або N-оксиди.

45

2. Сполука за п. 1, де

обидва W являють собою O;

50

A₁ та A₄ являють собою C-R₁;R₁ являє собою H, ціано, галоген, C₁-C₆алкіл, або R₁ являє собою C₁-C₆алкіл, заміщений одним або декількома галогенами, гідроксилами, амінами;

- A_2 являє собою N;
 A_3 являє собою C-X;
X являє собою галоген, C_1 - C_6 галогеналкіл, ціано, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 галогеналкілтіо, C_1 - C_6 галогеналкілсульфініл, C_1 - C_6 галогеналкілсульфоніл;
5 або X являє собою гетероарил або гетероарил, заміщений одним або декількома галогенами, ціано, C_1 - C_3 алкілами;
 R_2 являє собою H або C_1 - C_6 алкіл;
 R_3 , R_4 , R_5 та R_6 незалежно являють собою водень, галоген, ціано, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 галогеналкіл; та
10 R_7 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл;
або R^7 являє собою C_1 - C_6 алкіл, заміщений C_1 - C_6 алкокси або C_1 - C_6 алкілтіо.
3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, де X являє собою галоген, C_1 - C_6 галогеналкіл або ціано.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R_7 являє собою водень, метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.
15 5. Композиція для регулювання росту рослин або стимулювання проростання насіння, яка містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів та допоміжний засіб для складання, прийнятний з погляду сільського господарства.
6. Спосіб регулювання росту рослин на місцеположенні, який включає застосування щодо місцеположення кількості сполуки за пп. 1-4 або композиції за п. 5, що регулює ріст рослин.
20 7. Спосіб стимулювання проростання насіння, який включає застосування щодо насіння або місцеположення, яке містить насіння, кількості сполуки за пп. 1-4 або композиції за п. 5, що стимулює проростання насіння.
8. Спосіб боротьби з бур'янами, який включає застосування щодо місцеположення, яке містить насіння, кількості сполуки за пп. 1-4 або композиції за п. 5, що стимулює проростання насіння,
25 забезпечення проростання насіння, а згодом застосування щодо місцеположення післясходового гербіциду.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601