



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44270 (13) C2

(51) 6 C07C237/30, A01N37/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ БЕНЗАМІДУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ БОРОТЬБИ
ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ, ЩО ВИКЛИКАЄ ВИПРІВАННЯ РОСЛИН

1

2

(21) 96103816

(22) 21 02 1995

(24) 15 02 2002

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(86) PCT/US95/02193, 21 02 1995

(31) 08/207,508

(32) 08 03 1994

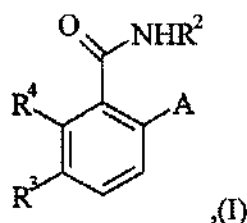
(33) US

(72) Денніс Пол Філліон, US, Кері Алан Ван, US,
Деніел Марк Волкер, US

(73) МОНСАНТО КОМПАНІ, US

(56) EP, 0538231

(57) 1 Соединение формулы (I)



в которой R^3 - этил, изопропил, пропил или аллил, A - $N(CH_3)_1 n H_n R^5$ или OR^6 , где n означает 0 или 1, R^5 представляет $(CH_3)_m(CH_3CH_2)_3 mC$, 1-метил-1-циклопентил, 1-метил-1-циклогексил или 2,3-диметил-2-бутил, где m означает 0, 1, 2 или 3, а R^6 независимо представляет R^5 или 2,3,3-триметил-2-бутил, R^3 представляет H или независимо R^4 , и R^4 представляет галоген или CH_3 , при условии, что когда A является $N(CH_3)_1 n H_n R^5$, где n означает 0 или 1, R^3 - H и R^5 - 1-метил-1-циклогексил или $(CH_3)_m(CH_3CH_2)_3 mC$, где m означает 0 или 3, или если R^3 - галоген и R^5 является $(CH_3)_m(CH_3CH_2)_3 mC$, где m означает 3, тогда R не может быть этилом, а также при условии, что, когда A представляет OR^6 то m является целым числом, равным или меньшим 2, и если R^3 - H или галоген, а R^2 - этил или изопропил, тогда R^6 является $(CH_3)_m(CH_3CH_2)_3 mC$, где m означает 1, или его сельскохозяйственно-приемлемая соль

2 Соединение по пункту 1, отличающееся тем, что A представляет $N(CH_3)_1 n H_n C(CH_3)_m(CH_3CH_2)_3 mC$, где n означает 0 или 1, m означает 1, 2 или 3, R^2 - этил, пропил или аллил, R^3 - метил и R^4 - хлор

3 Соединение по пункту 1, отличающееся тем, что A представляет $OC(CH_3)_m(CH_3CH_2)_3 m$, где m означает 1 или 2, или $OC(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, R^2 - аллил, R^3 - H или метил и R^4 - хлор

4 Соединение по пункту 1, отличающееся тем, что им является

N-этил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-6-хлорбензамид, N-этил-2-[(1,1,2-триметилпропил)амино]-6-

хлорбензамид, N-пропил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-6-

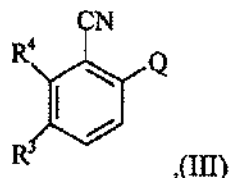
хлорбензамид, или N-аллил-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-6-

хлорбензамид

5 Композиция для борьбы с заболеванием, вызывающим выпревание растений, включающая эффективное количество соединения по пункту 1 вместе с сельскохозяйственно-приемлемым наполнителем

6 Способ борьбы с заболеванием, вызывающим выпревание растений, путем обработки семян этих растений или почвы для них, отличающийся тем, что он включает обработку семян этих растений или почвы для них соединением по пункту 1

7 Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, где A - OR^6 , а R^6 независимо представляет R^5 или 2,3,3-триметил-2-бутил, который включает взаимодействие соединения общей формулы (III)

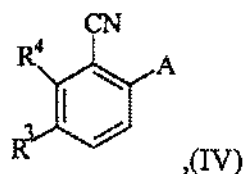


где Q представляет фтор или хлор, R^3 - водород, либо R^3 и R^4 независимо представляют собой галоген или CH_3 , с соединением формулы MA, где M является Li, Na или K, в растворителе или с эквивалентом соединения MA, полученным in situ кипячением с обратным холодильником лития, натрия или калия в избытке AH, где A имеет указанные выше значения, с получением соединения формулы (IV)

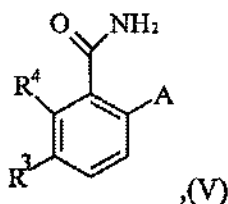
(13) C2

(11) 44270

(19) UA

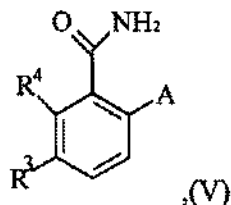


где A, R³ и R⁴ имеют указанные выше значения, а затем нагревание полученного соединения формулы (IV) с NaOH, H₂O₂, H₂O и этанолом, либо кипячение соединения формулы (IV) с обратным холодильником в растворителе с KOH, с получением соединения формулы (V)



в которой A, R³ и R⁴ имеют указанные выше значения, и обработку полученного соединения формулы (V) соединением формулы R²X, где X - бром, хлор, йод или -OSO₂(OR²), в присутствии основания, либо в присутствии основания, содержащего гидроксигруппу и катализатора межфазового переноса, с получением соединения формулы (I), где A представляет OR⁶, R⁶ имеет указанные выше значения

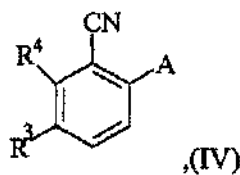
8 Способ по п 7 получения соединения формулы (I) по п 1, где A - OR⁶, как определено выше, отличающийся тем, что осуществляют обработку соединения формулы (V)



где A - OR⁶, а R⁶ - независимо является R⁵ или 2,3,3-триметил-2-бутилом, R³ - водород или независимо R⁴, R⁴ - галоген или CH₃,

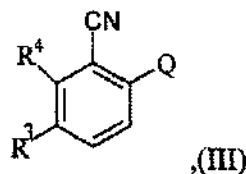
соединением формулы R²X, в которой R² - этил, а X представляет хлор, бром, йод или OSO₂(OR²), в присутствии основания или в присутствии основания и катализатора межфазового переноса с получением соединения формулы (I) по пункту 1, где A представляет OR⁶, а R⁶ имеет указанные выше значения

9 Способ по п 7 или 8, отличающийся тем, что получение соединения формулы (V) осуществляют обработкой соединения формулы (IV)

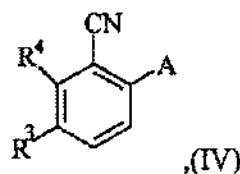


где A, R³ и R⁴ имеют указанные выше значения, NaOH, H₂O₂, H₂O и этанолом либо кипячением с обратным холодильником с KOH в трет-бутаноле или третичном амиловом спирте

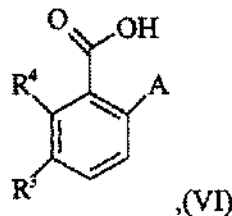
10 Способ получения соединения формулы (I) по п 1, где A - OR⁶, а R⁶ определено выше, отличающийся тем, что включает обработку соединения формулы (III)



где Q - фтор или хлор, а R³ и R⁴ имеют указанные выше значения, соединением формулы MA в растворителе, где M представляет Li, Na или K, либо эквивалентом соединения MA, полученным in situ путем кипячений с обратным холодильником лития, натрия или калия в избытке AH, где A имеет указанные выше значения, с получением соединения формулы (IV)



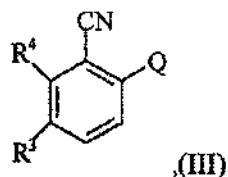
которое затем обрабатывают соединением HAl(изобутил)₂ в растворителе, таком как толуол или метилхлорид, с последующим взаимодействием с KMnO₄ в спиртовом растворителе, таком как этанол или трет-бутанол, KH₂PO₄, H₂O при pH примерно от 5 до 9, с получением соединения формулы (VI)



где A, R³ и R⁴ имеют указанные выше значения, и обработку полученного соединения формулы (VI) тионилхлоридом или COCl₂ в присутствии пиридина и диметилформамида в апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, метилхлорид или дихлорэтан, а затем H₂NR² с получением вышеуказанного соединения формулы (I), где A представляет OR⁶ и R⁶ имеет указанные выше значения

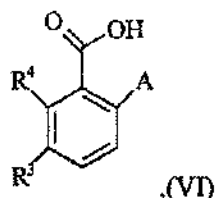
11 Способ по п 7 или 10, отличающийся тем, что соединение формулы (IV) получают

контактированием соединения формулы (III)



где Q- фтор или хлор, а R^3 и R^4 имеют указанные выше значения, с соединением формулы MA в растворителе, где M является Li, Na или K, или с эквивалентом соединения MA, полученным *in situ* кипячением с обратным холодильником лития, натрия или калия в избытке AN, где A имеет указанные выше значения

12 Способ по п 10 получения соединения, формулы (I) по п 1, где A - OR^6 , а R^6 независимо представляет собой R^5 или 2,3,3-триметил-2-бутил, отличающийся тем, что осуществляют обработку соединения формулы (VI)



Предметом настоящего изобретения являются определенные замещенные соединения бензамида и способы их получения, которые являются новыми, способ борьбы с выпреванием растений, в частности зерновых культур, с использованием соединений и фунгицидные составы, предназначенные для осуществления этого способа

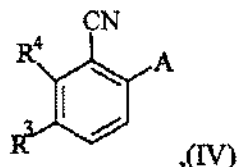
Известный уровень техники

Выпревание представляет серьезную проблему при выращивании зерновых культур, в частности пшеницы и ячменя Это заболевание вызывается почвенным грибом *Gaeumannomyces graminis* (Gg) Этот гриб поражает корни растения и прорастает в корневые ткани, вызывая черную корневую гниль Развитие гриба в корнях и нижней части стебля не позволяет растению получать достаточное количество воды и/или питательных веществ из почвы, в результате проявляется в плохом развитии растения, а в особо серьезных случаях заболевания образуется "белый (седой) колос" без зерен или с небольшим числом неполноценных зерен, что ведет к снижению урожайности Гриб *Gaeumannomyces* поражает также и другие зерновые культуры, например рис и овес, а также травяной покров

До настоящего времени основным способом борьбы с потерями зерновых культур вследствие заражения почвенным грибом Gg была замена зерновых культур посевами других культур, устойчивых к воздействию гриба Gg Однако в тех районах, где основными зерновыми культурами

где A, R^3 и R^4 имеют указанные выше значения соединением $COCl_2$ или тионилхлоридом в присутствии пиридина и диметилформамида в апротонном растворителе, а затем соединением H_2NR^2

13 Способ по п 10, отличающийся тем, что соединение общей формулы (VI) получают обработкой соединения общей формулы (IV)



где A, R^3 и R^4 - определены выше, $HA(изобутил)_2$ в растворителе, таком как толуол или метилхлорид, а затем $KMnO_4$ в спиртовом растворителе, таком как этанол или трет-бутанол, KH_2PO_4 , H_2O при pH примерно от 5 до 9, с получением соединения формулы (VI)

14 Соединение формулы (V) как определено в пункте 8

15 Соединение формулы (IV) как определено в пункте 9

16 Соединение формулы (VI) как определено в пункте 10 и 13

являются злаки, чередование культур является нежелательной практикой, поэтому здесь более необходимо эффективное средство борьбы с этим заболеванием

Целью настоящего изобретения является создание соединений, обеспечивающих превосходное и неожиданное подавление развития гриба Gg в почве, благодаря чему сокращаются потери зерновых культур Другой целью настоящего изобретения является создание эффективного и неожиданного способа борьбы с выпреванием растений Еще одной целью этого изобретения является создание фунгицидных составов, которые можно использовать для превосходного подавления этого заболевания

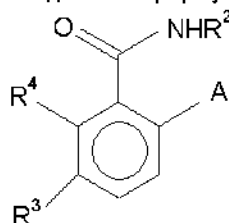
В международной заявке PCT/US 92/08863 раскрывается большое число соединений, предназначенных для борьбы с выпреванием В объем настоящего изобретения входят соединения, которые отличаются особенно неожиданной и высокой эффективностью в отношении данного заболевания Ссылочные материалы, имеющие отношение к способам по настоящему изобретению, представлены в журналах *Synth Commun*, 14, 621 (1984) и *Synthesis* (апрель 1978 г)

В качестве других противопоставленных материалов можно привести статью Гайда Т и Звержака А "Phase-Transfer-Catalysed-N-Alkylation of Carboxamides and Sulfonamides", опубликованную в журнале *Synthesis* стр 1005-7,

декабрь 1981 г, и статью Абиго А и др "KMnO₄ Revisited Oxidation of Aldehydes to Carboxylic Acids in the tert-butyl Alcohol-Aqueous NaH₂PO₄ System", опубликованную в журнале Tetrahedron Letters т 27, № 38, 4637-4540, 1986 г Кроме того, можно указать рефераты в Дервенте № 87-203436/29, 89-013361/02, 90-213193/28, 91-061915/09, 93-062565/08 и 93-096743/12

Краткое изложение существа изобретения

Настоящим изобретением предлагается соединение формулы (1)



в которой

R^2 – этил, изопропил, пропил или аллил,

A – $N(CH_3)_{1-n}H_nR^5$ или OR^6 , где n означает 0 или 1, R^5 представляет $(CH_3)_m(CH_2CH_2)_3mC$ 1-метил-1-циклопентил, 1-метил-1-циклогексил или 2,3-диметил-2-бутил, где m означает 0, 1, 2 или 3, и R^6 независимо от других элементов представляет R^5 или 2,3,3-триметил-2-бутил, R^3 представляет H или независимо R_4 , и R^4 представляет галоген или CH_3

при условии, что когда A представляет $N(CH_3)_{1-n}H_nR^5$, R_3 – H и R_5 1-метил-1-циклогексил или $(CH_3)_m(CH_2CH_2)_3mC$ где m означает 0 или 3, или если R^3 галоген и R^2 – $(CH_3)_m(CH_2CH_2)_3mC$, где m означает 3, тогда R^2 не может быть этилом, и при условии, что когда A представляет OR^6 , тогда n является целым числом, равным или меньше 2, а если

R^3 – H или галоген и R^2 – этил или изопропил, то R^6 является $(CH_3)_m(CH_2CH_2)_3mC$ где m равно 1, или его агрономически приемлемая соль

Настоящим изобретением предлагается способ борьбы с заболеванием, вызываемым грибом *Gaeumannomyces* у растений, который включает обработку семян или почвы фунгицидно-эффективным количеством фунгицида формулы 1. Этим изобретением предлагаются также фунгицидные составы, содержащие фунгицидно-эффективное количество соединения формулы 1 и сельскохозяйственно-приемлемый носитель, пригодный для осуществления указанного способа. Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы 1, в котором A представляет $N(CH_3)_{1-n}H_nC(CH_3)_m(CH_2CH_2)_3m$, где n означает 0 или 1 и m равняется 1, 2 или 3, R^2 – этил, пропил или аллил, R^3 – метил и R^4 – хлор, а также состав и способ его применения

Другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы 1, в которой A представляет $OC(CH_3)_m(CH_2CH_2)_3m$, где m равняется 1 или 2, или A представляет $OC(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, R^2 – аллил, R^3 – H или CH_3 и R^4 – хлор а также состав и способ его применения

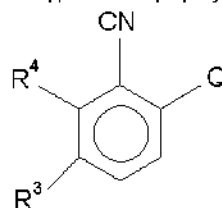
Еще одним предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является

получение N-этил-2-[(1,1-диэтил)амино]-6-хлорбензамида, N-этил-2-[(1,1,2-триметилпропил)амино]-6-хлорбензамида, N-пропил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-6-хлорбензамида или N-аллил-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-6-хлорбензамида

В настоящее время установлено, что соединения формулы 1, которые являются весьма активными при выполнении *in vitro* очень хорошие результаты при выполнении *in vivo* анализов с учетом изменчивости почвы и в зависимости от используемых заместителей, сообщающих соединению повышенную гидрофильность

Настоящим изобретением предусматривается также способ получения соединения формулы 1, в котором A представляет OR^6 , а R^6 имеет указанные выше значения, который включает

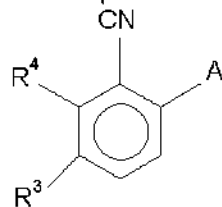
стадию 1), взаимодействия в растворителе соединения формулы (III)



в которой Q – фтор или хлор, а R^3 и R^4 имеют указанные выше значения,

с соединением MA, где M представляет Li, Na или K, или с эквивалентом соединения MA, полученным *in situ* кипячением с обратным холодильником лития, натрия или кальция в избытке соединения AH, где A имеет указанные выше значения,

с образованием соединения формулы (1У)

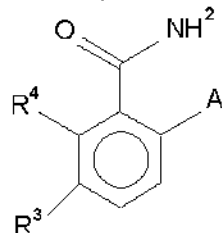


в которой A, R^3 и R^4 имеют указанные выше значения,

стадию 2) а), включающую нагрев соединения формулы 1У с NaOH, H₂O₂, H₂O и этанолом, или предпочтительно

стадию 2) б), кипячением с обратным холодильником соединения формулы 1У вместе с KOH в таком растворителе, как спирт или гликоль и предпочтительно трет-бутанол и еще предпочтительнее третичный амиловый спирт,

с образованием соединения формулы (У)



в которой A, R^3 и R^4 имеют указанные выше значения, и стадию 3) обработки соединения формулы У соединением R^2X , в котором X – хлор,

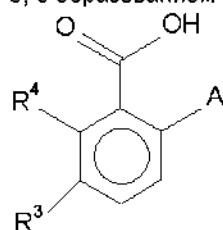
бром, иод или $-\text{OSO}_2(\text{OR}^2)_2$ в присутствии основания, или

стадию 3) , обработки соединения формулы У соединением R^2X , в котором R^2 и X имеют указанные выше значения, в присутствии основания и агента межфазового переноса с образованием вышеуказанного соединения формулы 1, в которой А представляет OR^6 , а R^6 имеет указанные выше значения,

стадию 2) взаимодействия вышеуказанного соединения формулы 1У

а) с соединением HA1 (изобутил) в таком растворителе, как толуол или метилхлорид, а затем

б) с соединением KMnO_4 в спиртовом растворителе, таком как этанол или трет-бутанол, KH_2PO_4 , H_2O , при показателе pH примерно от 5 до 9, с образованием соединения формулы (У1)



в которой А, R^3 и R^4 имеют выше указанные значения, и стадию 3') обработки соединения формулы У1

а) тионилхлоридом или $(\text{COCl})_2$ в присутствии пиридина или диметилформамида в апротонном растворителе таком, как ацетонитрил, метилхлорид или дихлорэтан,

б) а затем соединением H_2NR^2 / в котором R^2 имеет указанные выше значения,

с образованием вышеуказанного соединения формулы 1, в которой А представляет OR^6 , а R^6 имеет указанные выше значения

Настоящим изобретением предусматриваются также новые соединения формул 1У, У и У1

Хотя вышеуказанные способы можно осуществлять в виде непрерывного процесса, то есть от получения соединения формулы III до соединения формулы 1, каждая из стадий может быть также выполнена отдельно обычным образом. Например, соединение формулы У1 можно подвергнуть обработке с образованием соединения формулы 1, соединение формулы У можно подвергнуть обработке с образованием соединения формулы У1 и соединение формулы 1У может подвергнуться обработке с образованием соединения формулы У

Подробное описание изобретения

Используемый в этом описании изобретения термин "галоген" означает радикал, выбираемый из хлора, брома, фтора и иода

С заболеваниями, вызываемыми грибом Gg, в том числе и выпреванием, можно бороться разными способами, используя соответствующие химические средства. Эти средства можно вносить непосредственно в почву, зараженную грибом Gg, например, во время посева вместе с семенами. Альтернативно, эти средства можно вносить в почву после посева или появления всходов. Однако предпочтительно наносить такое средство на семена в виде покрытия до посева

Этот метод обычно применяется в отношении многих зерновых культур при использовании фунгицидов для борьбы с разными фитопатогенными грибами

Составы по настоящему изобретению содержат эффективное в фунгицидном отношении количество одного или нескольких описанных выше соединений и одного или нескольких адъювантов. Активный ингредиент может присутствовать в таких составах в количестве от 0,01 до 95 весовых процентов. Этот состав может включать и другие фунгициды, в результате чего достигается более широкий спектр фунгицидного действия. Выбор фунгицидов зависит от зерновой культуры и заболеваний, имеющих распространение для нее в данном районе культивирования

Фунгицидные составы по настоящему изобретению, включая концентраты, которые требуют разбавления перед применением, могут содержать, по крайней мере, один активный ингредиент и адъювант в жидкой или твердой форме. Эти составы получают путем смешивания активного ингредиента с адъювантом, включающим разбавители, наполнители, носители или улучшители, с образованием составов в виде тонкоизмельченных твердых веществ, гранул, растворов, дисперсий или эмульсий. Считается, что активный ингредиент можно использовать с адъювантом в виде тонко измельченного твердого вещества, с жидкостью органического происхождения, водой, смачивающим средством, эмульгатором или любым приемлемым сочетанием этих веществ

Пригодные смачивающие средства включают алкилбензол и алкилнафталинсульфонаты, сульфатированные жирные спирты, амины или амиды кислот, кислые длинноцепочечные эфиры изотионата натрия, сложные эфиры сульфосукцината натрия, сульфатированные или сульфированные сложные эфиры жирной кислоты, нефтяные сульфонаты, сульфонируемые растительные масла, двутретичные ацетиленгликоли, полиоксиэтиленовые производные алкилфенолов (в частности изоктилфенол и нонилфенол) и полиоксиэтиленовые производные сложных эфиров одноосновных высших жирных кислот и ангидридов гексита (например, сорбит). Предпочтительными диспергаторами являются метилцеллюлоза, поливиниловый спирт, лигнинсульфонаты натрия, полимерные алкилнафталинсульфонаты, нафталинсульфонаты натрия и полиметилбиснафталинсульфонат. Кроме того, для получения стабильных эмульсий можно использовать такие стабилизаторы, как силикат магния и алюминия и ксантановая камедь

Другие составы представляют собой порошкообразные концентраты, содержащие от 0,1 до 60 весовых процентов активного ингредиента в приемлемом наполнителе, необязательно включающем другие адъюванты с целью улучшения потребительских свойств фунгицида, например, графит. Эти порошки можно разбавлять до концентраций в пределах

0,1 – 10 весовых процентов

Концентраты могут также представлять собой водные эмульсии, получаемые путем перемешивания неводного раствора водонерастворимого активного ингредиента и эмульгатора с водой до образования однородной смеси в виде стабильной эмульсии тонко измельченных частиц. Кроме того, можно получить водные суспензии путем измельчения смеси нерастворимого в воде активного ингредиента и смачивающих веществ, с образованием суспензии, отличающейся чрезвычайно мелким размером частиц, благодаря чему при разбавлении наносимое покрытие очень равномерно. Приемлемые концентраты этих составов содержат 0,1 – 60%, предпочтительно 5 – 50 весовых процентов активного ингредиента.

Концентраты могут представлять собой растворы активного ингредиента в приемлемых растворителях вместе с поверхностно-активным веществом. Приемлемыми растворителями для активных ингредиентов по настоящему изобретению, предназначенных для обработки семян, являются пропиленгликоль, фурфуроловый спирт, другие спирты или гликоли и другие растворители, которые не оказывают существенного отрицательного действия на всхожесть семян. Если активный ингредиент предполагается вносить в почву, то можно использовать такие растворители, как N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, углеводород и несмешивающиеся с водой простые эфиры, сложные эфиры или кетоны.

Рассматриваемые здесь концентраты обычно содержат от 1,0 до 95 частей (предпочтительно 5 – 60 частей) активного ингредиента, от 0,25 до 50 частей (предпочтительно 1 – 25 частей) поверхностно-активного вещества и при необходимости от 4 до 94 частей растворителя, причем все части определяются по весу от общего веса концентрата.

Для внесения в почву во время посева можно использовать гранулированный состав. Гранулы – это физически стабильные составы в виде частиц, содержащие, по крайней мере, один активный ингредиент, адгезированный на или распределенный в основной массе инертного, тонкоизмельченного наполнителя в виде частиц. Для облегчения отделения активного ингредиента от частиц носителя в состав добавляется поверхностно-активное вещество, подобное указанным выше, или, например, пропиленгликоль. Примерами приемлемых минеральных наполнителей в виде частиц могут служить природные глины, пиррофиллиты, иллит и вермикулит. Предпочтительными наполнителями являются пористые и абсорбирующие частицы, в частности предварительно измельченные или просеянные измельченные частицы аттапульгита или терморасширяющегося вермикулита в виде частиц и тонко измельченные глины, такие как каолин, гидратированный аттапульгит или бентонитовые глины. Эти наполнители напыляют на активный ингредиент или смешивают с ним с образованием фунгицидных гранул.

Гранулированные составы по настоящему изобретению могут содержать от 0,1 до 30 весовых частей активного ингредиента на 100 весовых частей глины и от 0 до 5 весовых частей поверхностно-активного вещества на 100 весовых частей измельченной глины.

Способ по настоящему изобретению может быть осуществлен путем смешивания состава, содержащего активный ингредиент, с семенами перед посевом в количестве от 0,01 до 50г на 1кг семян, предпочтительно от 0,1 до 5г на кг и еще предпочтительнее от 0,2 до 2г на 1кг семян. В случае внесения в почву эти соединения можно использовать в количестве от 10 до 1000г на гектар, предпочтительно от 50 до 500г на гектар. В случае легких почв или большого количества осадков или того и другого вместе может потребоваться увеличение нормы внесения фунгицидов.

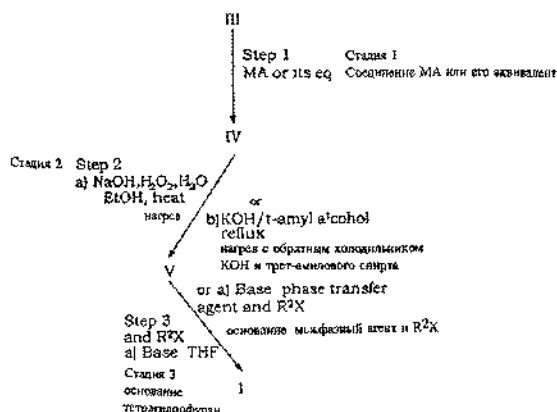
Соединения по настоящему изобретению можно получить в соответствии с хорошо известными способами. Следующие примеры служат для иллюстрации таких способов и никоим образом не ограничивают это изобретение.

Если нет специального указания, проценты представляют проценты по массе (вес/вес). Температуры плавления и кипения не скорректированы. Тонкослойную хроматографию выполняли при элюировании смесями этилацетата и гексанов в разных концентрациях. Тетрагидрофуран и эфирные растворители отгоняли из смеси металлический натрий бензофенон непосредственно перед использованием. N,N,N,N'-(Тетраметил)этилендиамин отгоняли перед применением из гидрида кальция. Все другие реагенты были приобретены в фирме Aldrich или Lancaster и использовались без очистки. В каждом примере приводятся установленные физические свойства.

Используемые в тексте сокращения имеют следующие значения:

n-BuLi – н-бутиллитий
s-BuLi – втор-бутиллитий
t-BuLi – трет-бутиллитий
ДМФ – диметилформамид
DMSO – диметилсульфоксид
THF – тетрагидрофуран
TMEDA – N,N,N,N'-(тетраметил)этилендиамин
Eq – эквивалент (ы)
aq – водный
sat – насыщенный
min – минуты
h – часы
MeI – метилиодид
TLC – тонкослойная хроматография
HPLC – ВДЖХ
RC – радиальная хроматография
GLC – ГЖХ
RT – комнатная температура
m.p. – температура плавления
Общие методики

Как правило, способ по настоящему изобретению осуществляется в соответствии с любой из следующих схем реакций

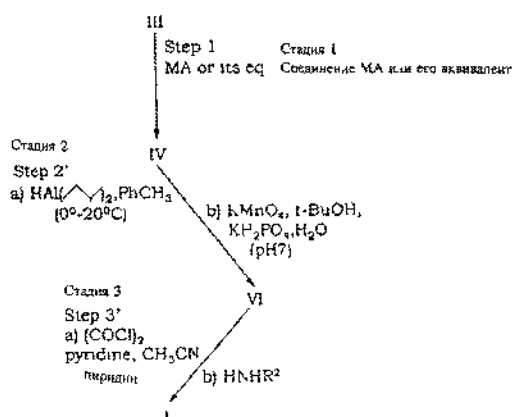


Цифрами 1, III, IV и V обозначены соединения описанных выше формул с учетом того, что соединение формулы I имеет указанные выше значения, но A представляет OR⁶, а R⁶ MA, и R² имеет указанные выше значения.

Предпочтительным вариантом осуществления способа, представленного в виде схемы реакций I по настоящему изобретению, является непрерывный процесс, включающий стадии 1, 2 и 3, в результате чего может быть достигнут 61% выход.

Другим предпочтительным вариантом осуществления способа, представленного в виде схемы реакций I по настоящему изобретению, является непрерывный процесс, включающий стадии 1 и 2.

Еще одним предпочтительным вариантом осуществления способа, представленного в виде схемы реакции I по настоящему изобретению, является непрерывный процесс, включающий стадии 2 и 3.



Цифрами 1, III, IV и V1 обозначены соединения описанных формул как они раскрыты в описании, включая ограничение, что соединение формулы I имеет указанные выше значения, где A представляет OR⁶, R⁶, MA и H₂NR², где R₂ имеет указанные выше значения.

Процесс, соответствующий стадии 1 в схемах

реакций I и II, можно выполнять в таких растворителях, как тетрагидрофуран, диоксан, диметилформамид, диметилсульфоксид, АН, 1,2-диметоксиэтан или другие полярные апротонные растворители.

Исходные вещества

2-фтор-5,5-дихлорбензальдегид

1,3М раствор втор-бутиллития в циклогексане (244мл, 317ммоль) добавляли к раствору N,N,N,N-(тетраметил)этилендиамина (34г, 293ммоль) в тетрагидрофуране (250мл), охлажденному смесью сухого льда и ацетона, поддерживая внутреннюю температуру реакции <-70°C. Полученную реакционную смесь охлаждали и помещали, при температуре ≤-90°C в ванну с простым эфиром и жидким азотом при одновременном добавлении по каплям 1,2-дихлор-4-фторбензола (40г, 244ммоль) в тетрагидрофурана (100мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при охлаждении смесью сухого льда и ацетона, после чего ее вводили с помощью канюли в охлажденный смесью простого эфира и жидкого азота и механически перемешиваемый раствор диметилформамида (89,1г, 1,22ммоль) в тетрагидрофуране (125мл). Полученную смесь нагревали до -45°C и распределяли между разбавленным водным раствором HCl и простым эфиром. Органический раствор промывали водным раствором NaHCO₃, сушили (MgSO₄) и концентрировали с образованием 44,38г 2-фтор-5,6-дихлорбензальдегида в виде масла.

2-фтор-5-метил-6-хлорбензальдегид

1,3М раствор втор-бутиллития в циклогексане (75мл, 98ммоль) добавляли к раствору N,N,N,N-(тетраметил)этилендиамина (9,67г, 83ммоль) в тетрагидрофуране (90мл), охлажденному смесью сухого льда и ацетона, при сохранении внутренней температуры реакции <-70°C. Реакционную смесь охлаждали и помещали при температуре ≤-80°C в ванну с простым эфиром и жидким азотом при одновременном добавлении по каплям раствора 2-хлор-4-фтортолуола (10г, 69ммоль) в тетрагидрофуране (10мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, охлаждая смесью сухого льда и ацетона, после чего ее вводили с помощью канюли в охлажденный смесью простого эфира и жидкого азота и механически перемешиваемый раствор диметилформамида (25,1г, 345ммоль) в тетрагидрофуране. Полученную смесь нагревали до -30°C и распределяли между разбавленным водным раствором HCl и простым эфиром. Органический раствор промывали водным раствором NaHCO₃, сушили (MgSO₄), концентрировали и растирали с гексанами, что позволило получить 2-фтор-5-метил-6-хлорбензальдегид в виде твердого кристаллического вещества.

2-фтор-5-метил-6-хлорбензонитрил

Хлористоводородный гидроксилламин (1,1 части) добавляли к раствору 2-фтор-5-метил-6-хлорбензальдегида в пиридине и полученную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли уксусный ангидрид (1,3 части) и полученную смесь

перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, в результате чего происходила полная дегидратация оксима с образованием нитрила. Большую часть пиридина удаляли путем концентрирования в вакууме, после чего остаток распределяли между простым эфиром и водой. Органическую фазу промывали, концентрировали и тритуировали в гексане с образованием 2-фтор-5-метил-6-хлорбензонитрила в виде светло-желтых кристаллов.

Способ А

NaN_3 (2 части) осторожно добавляли к 1,5М раствору необязательно 5-замещенного 2-хлор-6-фторбензальдегида (1 часть) в диметилсульфоксиде, после чего полученную смесь медленно нагревали до температуры 75°C в течение 2 часов. Затем температуру реакции повышали до 100°C и следили за завершением образования антрила в течение 3 часов с помощью анализа ^1H -ЯМР ароматической области. Темный раствор распределяли между водой и простым эфиром, а затем фильтровали через цеолит с целью фракционирования эмульсии. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством простого эфира, после чего соединенные органические экстракты промывали водой, сушили (концентрировали и перегоняли в аппарате Кюгельрора с образованием антрилинов в виде светло-желтых твердых веществ, выход которых составлял 40 – 85%).

Смесь одного из этих антрилинов (1 часть) с трет-алканолом (от 1,1 до 1,2 части) нагревали до растворения, а затем охлаждали в бане со льдом и водой при одновременном добавлении 70% перхлорной кислоты или 60% гексафторфосфорной кислоты (2 части) с такой скоростью, которая позволяла поддерживать внутреннюю температуру реакции $\leq 35^\circ\text{C}$. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали при охлаждении смесью льда и воды в течение 30 минут до образования осадка. Этот осадок суспендировали в простом эфире, соли собирали фильтрованием, промывали сухим простым эфиром и сушили в условиях вакуума с образованием прехлората или гексафторфосфата N-трет-алкилантрила в виде бледно-желтых твердых веществ с высоким выходом.

Эту соль N-трет-алкилантрила (1 часть) порциями добавляли к охлажденному смесью льда и воды 1,5М раствору Et_3N (3 части) в CH_2Cl_2 . Полученный янтарный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали до небольшого объема, разбавляли сухим простым эфиром и фильтровали с целью удаления солей. Этот раствора концентрировали с образованием масла, затем растворяли в гексанах и декантировали для удаления нерастворимого вещества. В результате концентрирования гексанового раствора был получен требуемый β -лактам в виде золотистого масла с высоким выходом.

Способ В

β -лактамы, полученные в соответствии со способом А (1 часть), необязательно

растворенный в небольшом объеме органического растворителя, по каплям добавляли к охлажденному смесью льда и воды раствору первичного амина (от 5 до 10 частей) в CH_2Cl_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 – 1,0 часа, затем либо концентрировали и перекристаллизовывали из гексанов либо распределяли между водой и органическим растворителем. Полученный экстракцией органический раствор сушили (MgSO_4), концентрировали, суспендировали в гексанах и фильтровали с образованием N-алкил-2-трет-алкиламинобензамида в виде твердого вещества.

Способ С

β -лактамы, полученные в соответствии со способом А (1 часть), нагревали с обратным холодильником в метаноле (35 частей) в течение 1 часа, затем концентрировали с образованием сложного метилового эфира в виде масла. 0,2М раствор сложного метилового эфира в диметилформамиде соединяли с карбонатом калия (2 части) и йодистым метилом (5 частей), затем нагревали в течение ночи при температуре 80°C в запаянной трубке. Этот раствор разбавляли простым эфиром, промывали водой, сушили (MgSO_4) концентрировали с образованием N-метилированного сложного эфира в виде темного масла.

К смеси бутиллития в гексанах (1 часть) добавляли алкиламин (1,5 части) при температуре -78°C , в результате чего был получен гексановый раствор N-литоалкиламина. Раствор N-литоалкиламина (6 частей) добавляли к полученному выше охлажденному до -78°C 1М раствору N-метилированного сложного эфира (1 часть) в тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь оставляли на ночь при температуре 0°C , затем разбавляли простым эфиром, промывали водой, сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали хроматографией с образованием требуемого N-алкилированного бензамида в виде твердого вещества.

Способ D

80% масляную дисперсию гидрида натрия (1,2 части) добавляли к раствору 2-хлор-6-фторбензонитрила (1 часть) и трет-алканола (1,2 части) в сухом 1,4-диоксане. Эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 – 20 часов, а затем распределяли между простым эфиром и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали через силикагель и концентрировали. Этот неочищенный 2-трет-алкокси-6-хлорбензонитрил растворяли в трет-амиловом спирте и добавляли достаточное количество гранул гидроксида калия для сохранения насыщенного состояния при нагревании с обратным холодильником.

Эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, затем концентрировали в условиях вакуума, а остаток распределяли между простым эфиром и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4) и фильтровали через силикагель. Затем фильтрат концентрировали, а остаток растирали с гексаном, что позволило получить требуемый 2-алкокси-6-хлорбензамид, который

перекристаллизовывали из гексанов

Способ Е

35% масляную дисперсию гидрида калия (1 часть) добавляли к раствору трет-алканола в сухом 1,2-диметоксизтане. Эту смесь недолго нагревали с обратным холодильником до полного образования алкоксида калия, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 0,9 части 2-хлор-6-фторбензонитрила или 2-хлор-3-метил-6-фторбензонитрила. Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут и распределяли между простым эфиром и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали через силикагель и концентрировали. Остаток пропускали через 1 см слой силикагеля, производя элюирование сначала гексанами для удаления минерального масла, а затем смесью этилацетата и гексанов с соотношением 1/3, что позволило получить требуемый бензонитрил. Очищенный 2-трет-алкоксибензонитрил растворяли в трет-амиловом спирте и добавляли достаточное количество гранул гидроксида калия для сохранения насыщенного состояния во время нагревания с обратным холодильником. Эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, затем концентрировали в условиях вакуума, а остаток распределяли между простым эфиром и водой. Органический слой промывали раствором, сушили ($MgSO_4$) и фильтровали через силикагель. Затем этот фильтрат концентрировали, а остаток растирали с гексанами, что позволило получить 2-трет-алкокси-6-хлорбензамид или 2-трет-алкокси-5-метил-6-хлорбензамид, который перекристаллизовывали из гексанов.

Способ F

N-хлорсукцинимид (2,4 части) добавляли к раствору первичного бензамида {полученного в соответствии со способом D или E} в сухом ацетонитриле и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Эту смесь распределяли между простым эфиром и

водным раствором $Na_2S_2O_3$, после чего органический слой сначала промывали 10% раствором NaOH, а затем рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали через силикагель и концентрировали с образованием неочищенного 5-хлорбензамида.

Способ G

К раствору первичного бензамида, полученного в соответствии со способом D, E или F (1 часть) в сухом тетрагидрофуране добавляли твердый бис (триметилсилил) амид лития (1,1 части) или 1,0M раствор бис (триметилсилил) амида натрия в тетрагидрофуране (1,2 части). После перемешивания этой смеси в течение 5 минут добавляли соответствующий алкилгалогенид (2 части) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 3 часов. Эту смесь распределяли между простым эфиром и водой, а органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали через силикагель и концентрировали с образованием неочищенного N-алкилбензамида, который очищали посредством перекристаллизации или хроматографии.

Способ H

К раствору первичного бензамида, полученного в соответствии со способом D, E или F (1 часть) и межфазного катализатора, бисульфата тетрабутиламмония (0,02 части) в толуоле добавляли такой же объем 50% раствора NaOH и соответствующего алкилгалогенида (2,2 части), после чего эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 минут. Эту смесь распределяли между простым эфиром и водой, а органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали через силикагель и концентрировали с образованием неочищенного N-алкилбензамида, который очищали посредством перекристаллизации или хроматографии.

С помощью способов A и B были получены следующие соединения

ТАБЛИЦА 1

№ при- мера	Соединение	Темпе- ратура плавления
1	N-аллил-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-6-хлорбензамид	107-108°C
2	N-пропил-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-6-хлорбензамид	112-113°C
3	N-этил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-6-хлорбензамид	93-95°C
4	N-пропил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-6-хлорбензамид	99-101°C
5	N-этил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-6-хлорбензамид	105-106°C
6	N-аллил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-6-хлорбензамид	77-79°C
7	N-пропил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-6-хлорбензамид	74-75°C
9	N-аллил-2-[(1,1-диэтилпропил)амино]-6-хлорбензамид	105-107°C
10	N-пропил-2-[(1,1-диэтилпропил)амино]-6-хлорбензамид	99-101°C
11	N-этил-2-[(1-метил-1-циклопентил)амино]-6-хлорбензамид	116-117°C
12	N-аллил-2-[(1-метил-1-циклопентил)амино]-6-хлорбензамид	100-102°C
13	N-пропил-2-[(1-метил-1-циклопентил)амино]-6-хлорбензамид	126-128°C
15	N-аллил-2-[(1-метил-1-циклогексил)амино]-6-хлорбензамид	110-111°C
16	N-этил-2-[(1,1-метилэтил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	131-133°C
17	N-аллил-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	128-130°C

18	N-пропил-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	131-132°C
19	N-этил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	106-108°C
20	N-аллил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	89-92°C
21	N-пропил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	98-100°C
22	N-этил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	109-110°C
23	N-аллил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	101-102°C
24	N-этил-2-[(1,1-диэтилпропил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	104-107°C
25	N-аллил-2-[(1,1-диэтилпропил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	84-88°C
26	N-пропил-2-[(1,1-диэтилпропил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	89-92°C
27	N-аллил-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-5,6-дихлорбензамид	125-126°C
28	N-пропил-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-5,6-дихлорбензамид	146-148°C
29	N-этил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-5,6-дихлорбензамид	128-130°C
30	N-аллил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-5,6-дихлорбензамид	97-98°C
31	N-пропил-2-[(1,1-диметилпропил)амино]-5,6-дихлорбензамид	102-104°C
32	N-этил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-5,6-дихлорбензамид	106-108°C
33	N-аллил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-5,6-дихлорбензамид	100-102°C
34	N-пропил-2-[(1,1-диэтилэтил)амино]-5,6-дихлорбензамид	81-83°C

35	N-этил-2-[(1,1-диэтилпропил)амино]-5,6-дихлорбензамид	123-125°C
36	N-аллил-2-[(1,1-диэтилпропил)амино]-5,6-дихлорбензамид	83-86°C
37	N-пропил-2-[(1,1-диэтилпропил)амино]-5,6-дихлорбензамид	88-90°C
38	N-этил-2-[(1-метил-1-циклопентил)амино]-5,6-дихлорбензамид	135-136°C
39	N-аллил-2-[(1-метил-1-циклопентил)амино]-5,6-дихлорбензамид	106-109°C
40	N-пропил-2-[(1-метил-1-циклопентил)амино]-5,6-дихлорбензамид	122-125°C

С помощью способов А и С были получены следующие соединения.

ТАБЛИЦА 2

Но при- мера	Соединение	Темпе- ра- тура плавления
41	N-этил-2-[N-метил-N-(1,1-диметилаэтил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	111-114°C
42	N-пропил-2-[N-метил-N-(1,1-диметилаэтил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	129-131°C
43	N-этил-2-[N-метил-N-(1,1-диметилпропил)амино]-5-метил-6-хлорбензамид	122-125°C

С помощью способа Г или И были получены следующие соединения

ТАБЛИЦА 3

Но при- мера	Соединение	Спо- соб	Темпе- ра- тура плавления
45	N-аллил-2-[(1,1-диметилпропил)окси]-6-хлорбензамид	Г	93-94°C
46	N-пропил-2-[(1,1-диметилпропил)окси]-6-хлорбензамид	С	99-100°C
47	N-этил-2-[(1,1-диэтилэтил)окси]-6-хлорбензамид	Г	96-98°C
48	N-аллил-2-[(1,1-диэтилэтил)окси]-6-хлорбензамид	Г	87-88°C
49	N-пропил-2-[(1,1-диэтилэтил)окси]-6-хлорбензамид	И	100-102°C
52	N-аллил-2-[(1,1,2-триметилпропил)окси]-6-хлорбензамид	Г	102-103°C
55	N-аллил-2-[(1,1,2,2-тетраметилпропил)окси]-6-хлорбензамид	Г	115-116°C
56	N-изопропил-2-[(1,1-диэтилэтил)окси]-6-хлорбензамид	Г	107-108°C
59	N-аллил-2-[(1,1-диэтилпропил)окси]-6-хлорбензамид	Г	87-88°C
60	N-пропил-2-[(1,1-диэтилпропил)окси]-6-хлорбензамид	Г	94-96°C
63	N-аллил-2-[(1-метил-1-циклопентил)окси]-6-хлорбензамид	Г	86-87°C
66	N-аллил-2-[(1-метил-1-циклопентил)окси]-6-хлорбензамид	Г	94-96°C
67	N-пропил-2-[(1-метил-1-циклопентил)окси]-6-хлорбензамид	Г	95-96°C
68	N-аллил-2-[(1,1-диэтилэтил)окси]-6-хлорбензамид	И	117-118°C

69	Нитрил 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензонитрила	Н	103-104°C
70	Нитрил 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензонитрила	Н	129-130°C
71	Нитрил 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензонитрила	Н	100-101°C
72	Нитрил 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензонитрила	Н	85-86°C
73	Нитрил 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензонитрила	А	90-91°C

Способы, используемые в настоящем изобретении, могут включать варианты, известные в этой области. Следующие примеры иллюстрируют некоторые типичные методы применения этих способов, они служат только для целей иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем данного изобретения.

Пример получения соединений по схеме реакций П

К раствору 2-фтор-6-хлорбензонитрила (10,35г, 66,5ммоль) в 1,2-диметоксизтане (50мл) при температуре 0°C добавляли третбутоксид калия (9,06г, 80,7ммоль). Эту смесь оставляли для медленного нагревания до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали простым эфиром (3 раза). Органические слои промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с образованием 13,52г (97%) 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензонитрила в виде бледно-желтого масла.

К раствору 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензонитрила (9,22г, 44,0ммоль) в толуоле (100мл), охлажденному в ледяной бане, добавляли гидрид диизобутилалюминия (1М раствор в гексане, 48,4мл, 48,4ммоль), поддерживая температуру ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и выливали в смесь 10% водного раствора уксусной кислоты (100 мл) и льда. Эту смесь фильтровали через цеолит, слои разделяли в водный слой экстрагировали простым эфиром (2 раза). Соединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с образованием 9,07г (97%) 2-2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензальдегида в виде желтого масла. К раствору 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензальдегида (8,40г, 40,0ммоль) в трет-бутаноле (200мл) добавляли 1,25М раствор KH_2PO_4 (pH 7, 200мл) и 0,4М водный раствор перманганата калия (200мл, 80ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и быстро охлаждали путем добавления насыщенного водного раствора сульфата натрия (200мл). Коричневую суспензию подкисляли 2 н раствором HCl при охлаждении льдом до полного растворения MnO_2 (pH 4). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза), органические слои промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали до образования белого твердого вещества. Неочищенный продукт

перекристаллизовывали из гексанов при температуре 0°C с образованием 7,14г (78%) 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензойной кислоты в виде белых кристаллов. Температура плавления 117 – 119°C.

2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензойную кислоту (68,6мг, 0,3ммоль) вводили в пробирку емкостью 3,7мл (1 драхм) с перегородкой и стержнем для микро перемешивания под слоем азота. Через микролитровые шприцы в эту пробирку в указанной последовательности вводили сухой ацетонитрил (300 микролитров), сухой пиридин (24 микролитра, 0,3ммоль) и оксалилхлорид (26 микролитра, 0,3 ммоль). Однородный раствор желтого цвета перемешивали в течение 30 минут с образованием раствора 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензоилхлорида.

Хлористоводородный этиламин (16,3мг, 0,20ммоль) вводили в пробирку емкостью 3,7мл (1 драхм) со стержнем для микроперемешивания. С помощью микролитровых шприцев в эту пробирку в указанной последовательности вводили воду (100 микролитров), ацетонитрил (300 микролитров) и триэтиламин (200 микролитров). В результате этого был получен светлый и бесцветный раствор, в который добавляли раствор 2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензоилхлорида (0,30ммоль). Желтоватую реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут.

Затем добавляли глутатион (50мг, 0,16ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 30 минут. Добавляли простой диэтиловый эфир (1,5мл) и экстрагировали смесь водой (1мл), 2,5 н раствором $NaOH$ (1мл) и рассолом (1мл) с целью удаления всех побочных продуктов. Это достигалось путем интенсивного перемешивания реакционной смеси при каждой промывке в течение нескольких минут с последующим удалением промывочного раствора 500 микролитровым шприцем. Простой эфир сушили над сульфатом натрия, фильтровали через пипетку одноразового применения, содержащую в качестве фильтра кусочек $AcidVire$ и концентрировали с образованием 44мг чистого N-этил-2-[(1,1-диметилэтил)окси]-6-хлорбензамида в виде белого кристаллического твердого вещества с 86% выходом.

Пример выполнения стадии 3 схемы реакций 1 - межфазное моноалкилирование – получение соединения по примеру 15 49.

Смесь 2-[(1,1-диэтил)окси]-6-хлорбензамида

(1,00г, 3,9ммоль) и бисульфата тетрабутиламмония (0,13г, 0,4ммоль) в 50% водном растворе гидроксида натрия (25мл) и толуола (15мл) нагревали до температуры 100°C и в течение 30 минут добавляли н-пропилбромид (0,43мл, 4,7ммоль) в толуоле (10мл). Реакционную смесь нагревали в течение 1 часа, охлаждали и выливали в воду. Эту смесь экстрагировали простым эфиром, органические слои промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали до образования белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством радиальной хроматографии, что позволило получить 0,78г (87%) N-пропил-2-[(1,1-диэтилэтил)окси]-6-хлорбензамида в виде белого твердого вещества температура плавления 100 – 102°C.

Пример непрерывного процесса по схеме реакций 1

К суспензии трет-бутоксид калия (58,0г, 0,5ммоль) в трет-бутаноле (200мл) при комнатной температуре добавляли 2-фторбензонитрил (12,1г, 0,1ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 30 минут и добавляли воду (3,6мл, 0,2ммоль). После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов и на протяжении 40 минут порциями добавляли йодистый этил (40мл, 0,5ммоль), продолжая нагревать с обратным холодильником. После охлаждения и перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь анализировали с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Результаты этих анализов показали наличие N-этил-2-[(1,1-диметилэтил)окси]бензамида, выход которого составил 61%. Таким образом, при создании соответствующих условий соединения по настоящему изобретению можно получить с помощью одного непрерывного процесса

Непрерывный процесс выполнения стадий 1 и 2 (b) схемы реакций 1 с целью получения 2-хлор-6-(1-этил-1-метил-пропокси)бензамида

К 100г (980ммоль) 3-метил-3-пентанола, нагретого до 120°C, добавляли небольшими порциями 15,0г (385ммоль) калия. После растворения всего калия эту смесь оставляли для охлаждения до 65°C и добавляли к ней раствор 50,0г (322ммоль) 2-хлор-6-фторбензонитрила в 100мл толуола. Эту смесь охлаждали в ледяной бане, производя добавление в течение 10 минут. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 15 минут, после чего эту смесь нагревали до 90°C. На этом этапе в реакционной смеси не оставалось исходное вещество. К смеси добавляли 50г гранул гидроксида калия и 200мл трет-амилового спирта. Эту смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 45 минут и оставляли на ночь для охлаждения до комнатной температуры. Растворитель удаляли в условиях вакуума, а остаток распределяли между простым эфиром и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и фильтровали через силикагель. Фильтрат выпаривали в условиях вакуума, а остаток перекристаллизовывали из

гексана, что позволило получить 70,0г (85%) белых кристаллов.

Биологические испытания

Соединения, полученные в соответствии с вышеуказанными примерами, испытывали в отношении эффективности уничтожения гриба Ggt с использованием одного или обоих приведенных ниже методов испытания. Полученные результаты представлены в нижеследующих таблицах.

In vitro анализ

Испытуемые соединения (0,25мл соответствующего маточного раствора в ацетоне) помещали на 25мл агар с минимальной питательной средой [агар получали путем автоклавирования раствора 17,5г бульона Czapek Dox (Difco), 7,5г очищенного агара или бактоагара (Difco) и 500мл дистиллированной и деионизированной воды с последующим добавлением 50мкл 1мг/мл хлористоводородного тиамина и 50мкл 1мг/мл биотина в 5% этаноле] и готовили чашки.

Чашки инокулировали, помещая в каждую из них в виде треугольника три 4мм пробки с грибом

Gaeumannomyces graminis var. Tritici (Ggt), выращенным на описанном выше агаре с минимальной питательной средой. Эти чашки инкубировали в темноте при температуре 19 – 20°C в течение 4 – 5 дней. Рост гриба определяли по увеличению диаметра мицелия. Полученные результаты выражены в виде процентного значения ингибирования, вычисляемого следующим образом: $[1 - (\text{мм роста на обработанной чашке} - 4) / (\text{мм роста на контрольной чашке} - 4))] \times 100$.

Обработка семян и почвы при выполнении in vitro анализа

Соединения испытывали в отношении уничтожения гриба Ggt при использовании пшеницы сортов "Bergen" или "Anza", которую выращивали в 8см (3 дюйма) квадратных горшках, содержащих почву, зараженную грибом Ggt. Заражение производили путем смешивания почвы с инокулятом, полученным в результате выращивания гриба Ggt на чашках с картофельным агаром с декстрозой, характеризующимся 1/4 мощности (4,875г картофельного агара с декстрозой, 5,0г бактоагара, 500мл дистиллированной и деионизированной воды), и использования пробок, взятых из чашек для заражения стерильных зерен овса (400см³ цельных зерен овса, 350мл деионизированной воды с обработанной в автоклаве). После инкубирования в течение одного месяца при комнатной температуре зерна овса сушили и смешивали с почвой в объемном отношении, равном 4%.

На поверхность почвы в каждый горшок помещали четыре семени пшеницы. Испытуемые соединения готовили в виде раствора в ацетоне и воде с объемным отношением 1:9, который содержал 0,18% Tween® 20, что соответствовало норме обработки в количестве 0,5 и/или 0,1мг активного ингредиента на горшок, при этом в каждый горшок вводили по 3мл испытуемого раствора. Для каждой нормы обработки и контрольных образцов использовали пять

горшков, которые содержали необработанные, инокулированные и неинокулированные образцы. После высушивания в течение одного часа семена покрывали дополнительным количеством соответствующей почвы и слоем вермикулита. Эти горшки помещали в камеру для выращивания и ежедневно поливали. Через четыре недели в каждом горшке определяли признаки заболевания путем осмотра первичных корешков у каждого растения под препаровальной лупой. Оценку производили по пятибальной шкале, имеющей следующие значения:

0 = отсутствие гифов или повреждения

1 = наличие небольшого количества гифов и небольших повреждений на < 10% корневой системы

2 = наличие гифов и небольших повреждений на 10 – 25% корневой системы

3 = наличие гифов и повреждений на 25 – 50% корневой системы

4 = наличие гифов и многочисленных крупных,

сливающихся повреждений на > 50% корневой системы

5 = корневая система и стебель полностью поражены и имеют множество гифов

Из каждой серии, включающей пять репликатов, самую высокую или низкую оценку отбрасывали для гарантии получения наиболее репрезентативных оценок при вычислении среднего значения путем усреднения остальных оценок. Среднюю оценку затем сравнивали с оценкой, полученной для необработанного контрольного образца, и определяли степень ингибирования заболевания в процентах.

Результаты этих *in vitro* и *in vivo* анализов представлены в приведенной ниже таблице. Если в результате вычислений получена оценка "0" или ниже по сравнению с необработанным контрольным образцом, то такой результат обозначается буквой "N", указывая на отсутствие контрольного образца.

No. примера	In Vitro (частей на миллион)			In Vivo, мг/горшок		
	10	1 0	0 1	0 5	0 1	0 02
5	95	95	93	92	93	65
3	97	97	97	100	97	60
73	94	94	94	96	62	16
16	100	98	98	100	99	73
17	98	98	98	97	99	97
19	100	98	98	100	97	97
20	100	98	98	100	100	97
22	97	97	97	99	95	88
23	97	97	97	89	79	53
41	98	98	90	99	64	44
42	98	98	93	100	96	72
21	100	97	97	100	99	97
10	56	46	56	No Data*		
17	97	95	95	99	91	59
4	100	97	97	100	100	84
43	98	98	98	100	100	64
18	98	98	98	100	100	70
11	81	85	81	100	97	31
46	96	96	96	99	97	77
49	96	91	96	100	89	96
47	100	97	97	100	100	93
56	100	97	97	100	100	90
63	100	97	97	100	77	40
55	100	100	97	99	89	68
1	100	97	100	96	100	90
6	100	100	100	100	100	77
15	100	100	97	100	100	93
9	100	100	97	97	99	94
2	100	100	100	100	99	92
66	98	95	95	100	100	90
48	100	100	98	100	100	85
59	95	95	88	99	92	80
52	98	98	95	100	99	55
45	98	98	95	100	99	81
67	97	97	95	100	87	64
80	95	88	81	100	76	49
71	98	98	98	96	89	70
72	98	98	98	100	96	85
70	98	95	72	81	47	19
24	97	97	97	45	41	19

26	97	97	97	60	47	27
25	100	97	97	85	63	35
13	97	97	97	85	87	55
12	100	97	97	99	77	72
29	100	98	98	80	67	38
31	98	98	98	84	73	40
30	100	98	98	93	67	55
32	98	98	95	53	44	41
34	98	95	93	57	41	37
33	98	98	98	52	43	40
27	98	98	95	80	75	45
28	98	98	90	92	80	41
38	100	98	93	52	41	21
35	93	88	83	31	45	15
36	98	98	98	55	43	25
39	98	98	98	51	53	36
40	98	98	98	37	47	32
37	88	85	83	41	33	27
68	100	95	98	94	86	61
69	98	98	84	93	89	50

* Это соединение не показало достаточной активности во время in vitro анализа, необходимой для проведения вторичного испытания

Для определения значений IC₅₀ in vitro анализ выполняли в отношении каждого соединения, используемого в концентрациях 1, 0,1, 0,01, 0,001 и 0,0001 части на миллион. Величину ингибирования в процентном выражении высчитывали для каждой концентрации по уравнению, приведенному выше в разделе

"Биологические испытания", посвященном in vitro анализам. При использовании двух показателей (концентрация, % ингибирования), которые обеспечивают 50% ингибирование роста гриба, концентрацию для 50% ингибирования рассчитывали с помощью следующего уравнения: $IC_{50} = [(50-I_2)C_1 + (I_1-50)C_2] / (I_1 - I_2)$, где $C_1 = 10C_2$. Результаты in vitro анализа

Значения IC₅₀

ТАБЛИЦА 4

EX. NO.	IC50
Std. ¹	0.029636
Std. ²	0.036154
23	0.000100
21	0.000100
25	0.000100
26	0.000200
20	0.000421
6	0.000629
2	0.000629
9	0.000654
24	0.000700
19	0.000728
22	0.000762
17	0.000779
4	0.000850
15	0.001000
18	0.001383
7	0.003700
3	0.005598
5	0.005932

EX. NO.	IC50
1	0.006000
16	0.006143
73	0.006548
11	0.006625
42	0.006769
41	0.006800
43	0.006800
Std. ¹	0.049410
Std. ²	0.031522
36	0.000616
31	0.000640
33	0.000661
12	0.000706
13	0.000728
39	0.000759
30	0.000765
34	0.000765
40	0.002620
32	0.006164
28	0.006239
37	0.006571
38	0.006750
29	0.006754
27	0.007362
35	0.007571
Std. ¹	0.044500
Std. ²	0.094130
48	0.000936

EX. NO.	IC50
59	0.004900
63	0.005500
52	0.005781
66	0.005944
49	0.006197
47	0.007179
46	0.007242
56	0.008393
Std. ¹	0.052500
Std. ²	0.075323
71	0.000745
72	0.002412
45	0.005792
67	0.006230
55	0.007923
60	0.034894

Обработка семян при выполнении *in vivo* анализа Соединения испытывали в отношении уничтожения гриба Ggt с использованием пшеницы сортов "Bergel" или "Anza", которую выращивали в 15см круглых горшках, заполненных почвой (равное количество трех компонентов, представляющих собой смесь "Metro-mix", песок и илистый суглинок, которую подвергали стерилизации паром). Семена обрабатывали раствором соединения по

настоящему изобретению при норме 10000 частей на миллион маточного раствора в ацетоне 20мг соединения в 2мл раствора обрабатывали 10г семян при каждой из 4 норм обработки. При использовании 10000 частей на миллион маточного раствора для каждого соединения были получены следующие серии разбавления

Грамм активного ингредиента / 100кг состава

1100	1 мл маточного раствора
250	1 мл маточного раствора + 1 мл ацетона
325	1 мл соединения № 2 + 1 мл ацетона
412,5	1 мл соединения № 3 + 1 мл ацетона (слив 1 мл или дальнейшее использование)
56,25	1 мл соединения № 4 + 1 мл ацетона (слив 1 мл)
(5	– необязательная обработка, использовавшаяся не во всех испытаниях)

* в каждой пробирке находился 1мл раствора, предназначенный для обработки 10г семян. Готовили 10 г пакетики семян пшеницы (sort Bergen) , по одному для каждой обработки.

Сосуд, предназначенный для обработки семян, дважды промывали 3мл ацетона. Затем 1мл раствора взбалтывали так, чтобы он покрыл основание сосуда. В сосуд помещали 10г семян и закрывали его крышкой, после чего этот сосуд взбалтывали и встряхивали до тех пор, пока на семена не наносилось равномерное покрытие. Через 30 секунд крышку удаляли, а встряхивание продолжали. Через 1 минуту сосуд оставляли для высыхания. После высыхания семена снова высыпали в конверт с целью дальнейшего высевания в горшки или хранения до такого посева. Семена высевали следующим образом.

Анализ на ингибирование выпревания в теплице с использованием больших горшков 15см (6-дюймовые) горшки до края заполняли вышеуказанной почвенной смесью. Метод посева

а) Обработанные семена помещали на

поверхность почвы (заполняющей горшки до края) при норме 8 семян на один горшок на расстоянии 5 – 7,5см друг от друга. Для каждой обработки производили посев в 5 горшков (репликантов).

б) отмеряли 15мл инокулированного овса (примерно 4г) и равномерно распределяли его по поверхности почвы в каждом горшке.

с) Почву, семена и инокулят покрывали 180мл почвенной смеси (так, как описывалось выше) 150мл химический стакан, наполненный до края, содержит примерно 180мл.

д) Сначала каждый из подготовленных горшков несколько раз слегка поливали, чтобы смочить почву без вымывания семян.

е) В холодные зимние месяцы подготовленные горшки оставляли в теплице при температуре 16 – 18°C при минимальном дополнительном освещении. В более теплые месяцы подготовленные горшки помещали в камеру для выращивания при температуре 17°C на 3 – 4 недели с целью развития заболевания, а затем переносили в теплицу и оставляли там до полного созревания. Через 7 – 10 недель пшеницу срезали, промывали и оценивали состояние корней.

ф) Площадь поражения корней выражали в процентах с присвоением следующих значений 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 или 100%.

Каждому горшку с растениями присваивали одну оценку.

Результаты 8-недельной обработки семян при выполнении in vivo анализа в почве

Таблица 5

№ примера	% уничтожения корневой гнили				Без обработки ТРТ, % заболевания	№ испытания
	1 g/kg	0,5	0,25	0,125		
Std ¹	14	0	0	0	51	2
Std ¹		46	16	20	50	3
Std ¹	94	76	32	24	50	5
Std ¹	96	93	70	86	50	7
Std ¹			22	0	36	8
Std ¹	84	31	41	24	58	9
Std ¹	88	71	29	50	56	10
Std ¹	84	70	36	18	44	11
Std ¹	95	69	64	38	42	12
Std ¹	80	55	53	25	64	13
Std ¹	55	27	30	15	66	16
Std ¹	74	34	21	24	58	18
Std ¹	68	12	12	4	50	20
Std ¹	64	59	24	0	34	22
Std ¹	94	83	76	58	26	24
Std ¹	96	85	67	53	30	26
Std ¹	85	57	36	10	42	28
Std ¹	96	60	43	5	42	30
Std ¹	77	54	25	17	48	32
Std ¹	73	54	38	32	48	33
Std ¹	93	66	46	32	56	34
Std ¹	75	47	42		76	35
Std ¹	81	68	42		38	36
13	52	60	62		42	39
12	88	79	67		42	39
29		27	73	12	52	40

35

44270

36

31		50	54	52	52	40
30		71	23	50	52	40
32		18	36	18	44	41
34		27	0	18	44	41
33		23	18	23	44	41
27		61	55	23	44	41
28		35	65	67	46	42
38		13	22	9	46	42
35		13	37	28	46	42
36		0	0	9	46	42
39		13	0	0	46	42
40		9	4	17	46	42
37		13	13	4	46	42
Std ³			0	0	36	8
Std ³	55	41	34	28	58	9
Среднее значение	55	41	17	14	47	
47	77	41	53	38	64	13
56	83	47	56	31	64	13
63	84	75	47	19	64	13
55	73	67	45	38	68	16
66	84	60	44	32	50	20
48	96	88	60	60	50	20
59	85	85	68	6	34	22
52	93	91	87	65	28	24
45	96	83	83	54	48	33
67	68	53	29		38	36
Std ¹	93	83	69		64	37
Std ¹	80	43	17		46	38
Std ¹	97	92	83		42	39
Std ¹		73	62	71	52	40
Std ¹		94	77	36	44	41
Std ¹		75	56	65	46	42
Std ¹		98	91	87	34	43
Std ¹		96	91	77	28	44
среднее значение	81	62	46	34	47	
Std ²	86	64	32	28	50	5
Std ²	93	82	54	60	50	7
Std ²			50	0	36	8
Std ²	45	38	24	10	58	9
Std ²	58	26	13		76	35
среднее значение	71	53	35	25	54	13
5		44	32	20	50	3
5	84	72	60	8	50	5
5	91	54	64	62	50	7
3	53	6	0	0	51	2
3		72	64	58	50	3
3	80	72	80	74	50	5
3	92	68	60	74	50	7
16	96	95	89	50	30	26
17	100	99	83	88	30	26
19	92	64	67	48	42	28
20	99	90	76	62	42	28
22	83	67	62	14	42	30
23	100	100	100	48	42	30
41	87	83	46	50	48	32
42	98	99	80	73	56	34
21	100	100	95		42	39
7	50	39	45		38	36
4	91	86	81		38	36
43	98	90	82	61	56	34
18	95	95	89	77	56	34
11	38	34	41	14	58	18
1	92	71	71	50	42	12

	37		44270		38	
1	72	74	70		76	35
6	78	69	69	38	42	12
6	88	71	61		76	35
15	52	43	33	38	42	12
9	43	52	48	14	42	12
2	82	70	55	30	66	16
2	78	63	47		76	35
24		47	9	0	34	43
26		18	17	0	34	43
25		44	29	64	34	43

Std¹ означает 2-хлор-N-этил-6-(триметилсилил) бензамид

Std² означает 2-хлор-6-[(1,1-диметилэтил)амино]-N-этилбензамид

Std³ означает 2-хлор-6-(1,1-диметилэтокси) - N-этилбензамид

Полевые испытания

Соединения по примерам 1 – 73 соединяли с разными адъювантами, носителями и другими

добавками и смешивали с семенами пшеницы и ячменя при норме от 0, 01 до 50г активного ингредиента на кг семян, в результате чего обеспечивалось ингибирование развития гриба Gg на предварительно зараженных полях по сравнению с контрольными полями, засеянными необработанными семенами

Примеры составов

Концентрат суспензии	Весовые проценты
Соединение № 17	48,900
блок-сополимер полиоксипропилена и полиоксиэтилена	2,550
Лигнинсульфонат натрия	2,040
10% эмульсия диметилполисилоксана	1,020
1% раствор ксантановой камеди	0,990
Вода	43,250
Эмульгируемый концентрат	Весовые проценты
Соединение № 19	13,5
Этоксилированный сорбит (20EO)	5,0
Ароматизатор C9	81,5
Смачиваемый порошок	Весовые проценты
Соединение № 20	75,0
Лигнинсульфонат натрия	3,0
N-метил-N-олеилтаурат натрия	1,0
Каолинитовая глина	11,0
Гранулированный состав	Весовые проценты
Соединение № 21	1,0
Пропиленгликоль	5,0
Монтмориллонит (24/48 меш)	94,0
Порошок	Весовые проценты
Соединение № 15	50,0
Графит	10,0
Каолинитовая глина	40,0

Из вышесказанного видно, что настоящее изобретение во всех отношениях соответствует поставленным целям и позволяет достичь очевидных преимуществ

Вполне понятно, что возможны отличительные особенности и дополнительные комбинации, которые могут использоваться без ссылки на другие отличительные особенности и дополнительные комбинации. Все они

подразумеваются и входят в объем формулы изобретения

Поскольку существует много возможных вариантов осуществления настоящего изобретения, представленный в описании или на прилагаемых рисунках, следует рассматривать как иллюстрацию, но не как – либо ограничивающую объем изобретения