



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 48130

(13) C2

(51) 6 C07D401/06, 401/14,

A01N43/54, 43/90

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ НИКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ І ГЕРБІЦИДНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 96103862

(22) 22 03 1994

(24) 15 08 2002

(86) PCT/JP94/00453, 22 03 1994

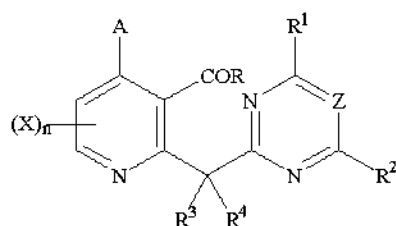
(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Міязакі Масахіро, JP, Йокота Суміо, JP, Іто Йошіхіро, JP, Охба Нобуюкі, JP, Вада Нобухіде, JP, Ташікава Шігехіко, JP, Міязаво Такешіге, JP

(73) КУМІАІ КЕМІКАЛ ІНДАСТРІ КО, ЛТД, JP

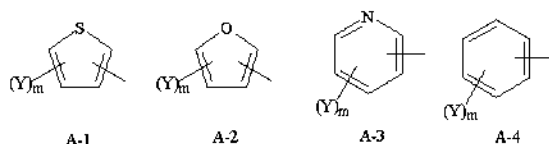
(56) EP 0461079

(57) 1 Производное никотиновой кислоты, представленное общей формулой (I)



(I)

где A представляет одну из групп формул A-1, A-2, A-3 и A-4



A-1

A-2

A-3

A-4

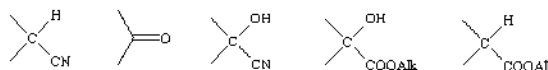
где Y представляет атом галоида, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкильную группу или нитрогруппу,

m = 0 или представляет целое число от 1 до 2, при условии, что когда m = 2, Y может быть комбинацией из различных групп,

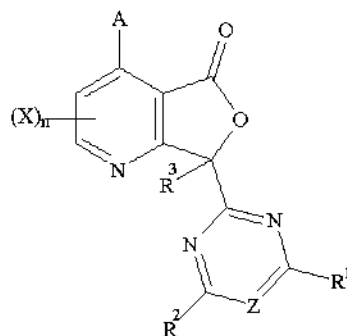
R представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-галогеналкоксигруппу, бензилоксигруппу, галогензамещенную бензилоксигруппу, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-алкенилоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкилтиогруппу, 1-имидазолильную группу, изопропилиденаминооксигруппу, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкиламиногруппу, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкиламинооксигруппу,X – C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкильная группа,

n = 0 или 1,

Z – CH-группа,

группа формулы =CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> представляет собой фрагмент формулыгде Alk – C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкильная группа,или COR-группа вместе с R<sup>4</sup>-группой образует группу-C(=O)-O-

с образованием структуры (II)



(II)

где R<sup>3</sup> представляет группу, выбранную из CN, OH, H и COOAlk и группы A, X, Alk и Z имеют указанные значения,R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> каждый – C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппа, или его соль

2 Производное никотиновой кислоты по п. 1, отличающееся тем, что A в общей формуле (I) или (II) представляет формулу A-1 или формулу A-2

3 Производное никотиновой кислоты по п. 1, отличающееся тем, что A в общей формуле (I) или (II) представляет формулу A-3

4 Производное никотиновой кислоты по п. 1, отличающееся тем, что A в общей формуле (I) или (II) представляет формулу A-4

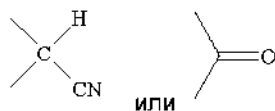
5 Производное никотиновой кислоты по п. 1, где A представляет группу формулы A-4, где m = 0 или 1, Y представляет собой атом галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппу или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкильную группу,R представляет C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппу или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-галогеналкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкилтиогруппу, бензилоксигруппу, галогензамещенную бензилокси-

(13) C2

(11) 48130

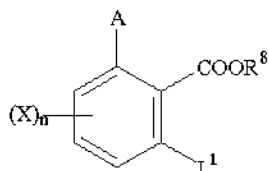
(19) UA

группу, ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>- алкиламиногруппу или ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>- алкиламинооксигруппу,  
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> каждый представляет метоксигруппу, группа формулы = CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> представляет собой фрагмент формулы

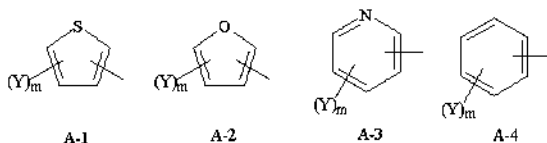


n = 0, Z - CH, или COR-группа вместе с R<sup>4</sup> -группой образует группу -C(=O)-O- с образованием соединения II, где R<sup>3</sup> представляет группу, выбранную из -ОН или -CN

б Способ получения производных никотиновой кислоты по п 1, где группа формулы = CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> представляет собой фрагмент формулы =CHCN или =CO, либо COR-группа вместе с R<sup>4</sup> -группой образует группу -C(=O)-O- = CO с образованием соединения формулы (II), где R<sup>3</sup> представляет группу ОН или CN, отличающийся тем, что включает взаимодействие соединения общей формулы а



где А представляет одну из групп формулы



где Y представляет атом галогена, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкоксигруппу, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкильную группу или нитрогруппу,

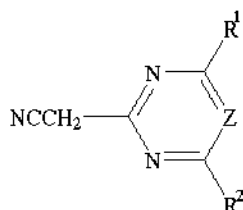
m = 0 или представляет целое число от 1 до 2 при условии, что если m = 2, Y может быть комбинацией различных групп,

R<sup>8</sup> представляет С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкильную группу,

X представляет С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкильную группу,

n = 0 или представляет целое число 1,

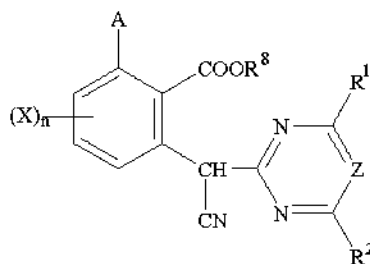
L<sup>1</sup> представляет атом галогена, с соединением общей формулы б



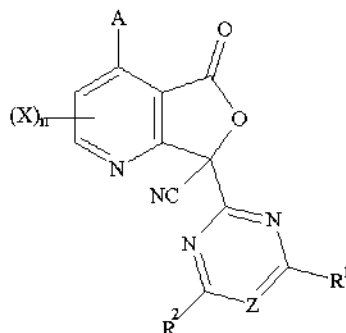
где каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкоксигруппу,

Z представляет группу метина,

в присутствии по крайней мере двух эквивалентов основания в растворителе с последующим подкислением с получением соединения (Ic) общей формулы

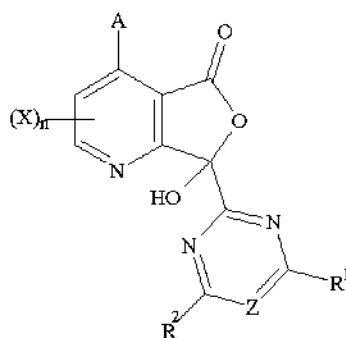


которое при необходимости для получения соединения общей формулы (IId)

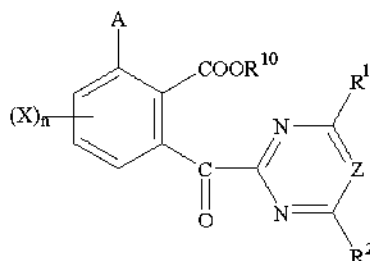


где А, X<sub>n</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> или Z имеют указанные ранее значения,

обрабатывают органической перекисью в растворителе и далее полученное соединение (IId) при необходимости для получения соединения общей формулы (Ile)



где А, X<sub>n</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> или Z имеют указанные ранее значения, обрабатывают в присутствии основания водой или водным растворителем с последующим подкислением и далее при необходимости для получения соединения (I) общей формулы g

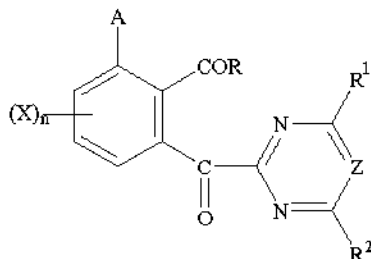


где А, X<sub>n</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>10</sup> или Z имеют указанные ранее значения,

соединение общей формулы IId подвергают взаимодействию с соединением, представленным общей формулой f

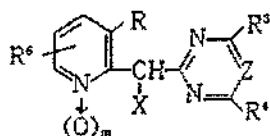
$R^{10}L^1$ ,

где  $R^{10}$  представляет  $C_1$ - $C_7$ -алкокси- $C_1$ - $C_7$ -алкильную группу,  $C_1$ - $C_7$ -галогеналкильную группу,  $C_1$ - $C_7$ -алкильную группу, необязательно замещенную галогеном бензильную группу,  $C_2$ - $C_7$ -алкенильную группу,  
 $L^1$  представляет атом галогена, либо для получения соединения I, представленного общей формулой I

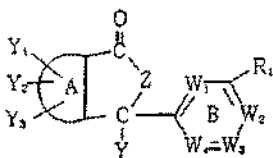
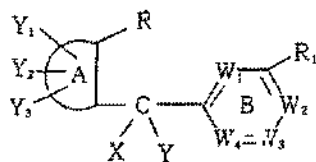


Настоящее изобретение относится к новым производным никотиновой кислоты или их солям и гербицидам, содержащим, их в качестве активных ингредиентов

Известно, что производные никотиновой кислоты обладают гербицидной активностью. Гербицидной активностью обладают, например, производные никотиновой кислоты, представленные формулой



(опубликованное описание изобретения WO91(10653), гетероциклические производные, представленные формулой



(опубликованное описание изобретения EP0461079) и производное никотиновой кислоты, представленное формулой

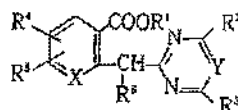
где A,  $X_n$ , R,  $R^1$ ,  $R^2$  или Z имеют указанные ранее значения,

соединение общей формулы (IIe) подвергают взаимодействию с соединением общей формулы h

RH,

где R имеет указанное в п. 1 значение, в присутствии конденсирующего агента в растворителе

7 Гербицидная композиция, содержащая производное никотиновой кислоты в качестве активного ингредиента и целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве указанного активного ингредиента содержит соединение по п. 1 или его соль в эффективном количестве



(опубликованное описание изобретения DE4026177)

С точки зрения гербицидного действия, соединения, раскрытые в упомянутых выше опубликованных описаниях изобретений, не обязательно являются эффективными. Был разработан ряд других гербицидов, обеспечивающих экономию труда в сельскохозяйственных работах и повышающих производительность. Однако при практическом использовании таких гербицидов также возникают различные проблемы, связанные с гербицидным действием и сохранностью сельскохозяйственных культур.

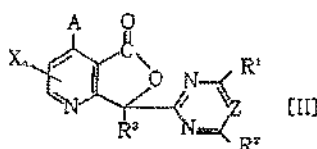
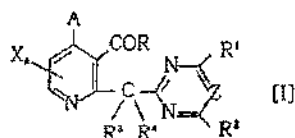
В частности, при выращивании ячменя и пшеницы лишь некоторые гербициды могут уничтожать травянистые сорняки, принадлежащие к тому же роду, что и ячмень и пшеница, например, лисохвост водяной, лисохвост полевой и мятлик однолетний, в течение длительного промежутка времени от предвсходового периода до периода вегетации. Кроме того, лишь некоторые гербициды обладают широкой избирательностью в отношении ячменя или пшеницы.

Авторами настоящего изобретения были проведены обширные исследования производных никотиновой кислоты с целью разработки соединений, не обладающих фитотоксичностью по отношению к ценным сельскохозяйственным культурам и имеющих высокую гербицидную активность. В результате было обнаружено, что соединения, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, которые представляют собой пиримидиновые и триазиновые производные, связанные с никотиновой кислотой, замещенной фенильной группой или гетероциклическим кольцом, облада-

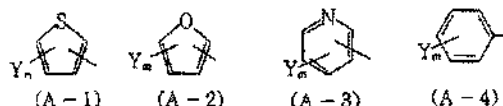
ют высокой гербицидной активностью не только по отношению к однолетним сорнякам, но также и по отношению к многолетним сорнякам и полностью безопасны в отношении сельскохозяйственных культур. Именно на этом открытии и основано настоящее изобретение.

Раскрытие изобретения

Более конкретно, настоящее изобретение относится к производным никотиновой кислоты, представленным общей формулой



(где A - одна из групп формул



(где Y - атом галогена, гидроксильная группа, факультативно замещенная алкоксильная группа, алкинилоксильная группа, алкинилоксильная группа, факультативно галоген-замещенная алкильная группа, ацилоксильная группа, бензилоксильная группа или нитрогруппа,  $a_m$  - 0 или целое число от 1 до 3, при условии, что, когда  $m$  - 2 или 3,  $y$  может представлять собой комбинацию различных групп), R - гидроксильная группа, факультативно замещенная алкоксильная группа, факультативно замещенная бензилоксильная группа, алкинилоксильная группа, алкинилоксильная группа, факультативно замещенная феноксильная группа, факультативно замещенная фенилтиогруппа, алкилтиогруппа, 1-имидазолонильная группа, изопропилиденаминоксильная группа или группа, представленная формулой



(где каждый из  $R^5$  и  $R^6$ , которые могут быть одинаковыми или различными, - атом водорода, алкильная группа, факультативно замещенная фенильная группа, алкилсульфонильная группа или факультативно замещенная фенилсульфонильная группа, или же  $R^5$  и  $R^6$  могут образовывать совместно с атомом азота кольцо) или формулой



(где  $R^5$  и  $R^6$  - как определено выше), каждый из  $R^1$  и  $R^2$ , которые могут быть одинаковыми или различными, - атом водорода, алкоксильная группа, атом галогена, алкиламиногруппа, диалкиламиногруппа, галоген-замещенная алкоксильная группа или алкильная группа, каждый из  $R^3$  и  $R^4$ , которые могут быть одинаковыми или различными, - атом водорода, гидроксильная группа, циано-

группа или алкоксикарбонильная группа или же  $R^3$  и  $R^4$  могут совместно представлять атом кислорода, х - атом галогена, алкильная группа, алкоксильная группа, аминогруппа, алкиламиногруппа, диалкиламиногруппа или ациламиногруппа,  $n$  - 0 или целое число от 1 до 2, при условии, что, когда  $n$  - 2, х может представлять собой комбинацию различных групп, а z-метиновая группа или атом азота, или их соли и гербицидам, содержащим их в качестве активных ингредиентов. Когда



представляет собой цианометиловую группу, настоящее изобретение охватывает их таутомеры. Соединение общей формулы (I), где R - гидроксильная группа, а  $R^3$  и  $R^4$  совместно представляют атом кислорода, соответствует соединению общей формулы (II), где  $R^3$  - гидроксильная группа.

В общих формулах (I), (II), (A-1), (A-2), (A-3) и (A-4) факультативно замещенная алкоксильная группа в качестве R представляет собой линейную или разветвленную алкоксильную группу  $C_{17}$ , которая может быть замещена алкоксильной группой или атомом галогена, например, метоксильной группой, этоксильной группой, изопропоксильной группой, t-бутоксильной группой, метоксиэтоксильной группой или хлорэтоксильной группой. Факультативно замещенная бензилоксильная группа, факультативно замещенная феноксильная группа и факультативно замещенная фенилтиогруппа являются соответствующими группами, которые могут быть замещены атомом галогена, алкильной группой, алкоксильной группой, нитрогруппой или цианогруппой.

Алкоксикарбонильная группа в качестве  $R^1$  или  $R^2$  представляет собой линейную или разветвленную алкоксильную группу  $C_{17}$ , например, метоксильную группу, этоксильную группу или изопропоксильную группу. Атомом галогена является один из атомов хлора, брома, фтора или йода. Алкиламиногруппа представляет собой линейную или разветвленную алкиламиногруппу  $C_{13}$ , например, метиламиногруппу или этиламиногруппу. Диалкиламиногруппа представляет собой линейную или разветвленную диалкиламиногруппу  $C_{13}$ , например, диметиламиногруппу, диэтиламиногруппу или метилэтиламиногруппу. Галоген-замещенная алкоксильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкоксильную группу  $C_{17}$ , частично или полностью замещенную упомянутыми выше атомами галогенов, например, дифторметоксильную группу или трифторметоксильную группу. Алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу  $C_{17}$ , например, метильную группу, этильную группу или изопропильную группу.

Алкоксикарбонильная группа в качестве  $R^3$  или  $R^4$  представляет собой линейную или разветвленную алкоксикарбонильную группу  $C_{17}$ , например, метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу или изопропоксикарбонильную группу.

Алкильная группа в качестве  $R^5$  или  $R^6$  аналогична группам, описанным выше для алкильной группы в качестве заместителей  $R^1$  или  $R^2$ . Фа-

культативно замещенная фенильная группа представляет собой, например, фенильную группу, которая может быть замещена атомом галогена, алкильной группой, алкоксильной группой или нитрогруппой.  $R^5$  и  $R^6$  могут образовывать совместно с атомом азота кольцо, например, пирролидинильную группу или пиперазиновую группу.

Атом галогена в качестве у аналогичен описанным выше для атома галогена в качестве заместителя  $R^1$  или  $R^2$ . Факультативно замещенная алкоксильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкоксильную группу  $C_{17}$ , которая может быть замещена атомом галогена или алкоксильной группой, например, метоксильной группой, этоксильной группой или дифторметоксильной группой. Факультативно галогензамещенная алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу  $C_{17}$ , которая может быть частично или полностью заменена атомами галогенов, например, метильную группу, этильную группу, изопро-

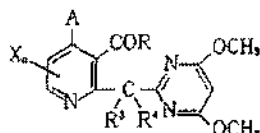
пильную группу, тифторметильную группу или хлорэтильную группу.

Атом галогена, алкильная группа, алкоксильная группа, алкиламиногруппа и диалкиламиногруппа в качестве х аналогичны соответствующим группам, описанным выше для атома галогена, алкильной группы, алкоксильной группы, алкиламиногруппы и диалкиламиногруппы в качестве заместителей  $R^1$  или  $R^2$ . Ациламиногруппа представляет собой ациламиногруппу  $C_{17}$ , например, формиламиногруппу, ацетиламиногруппу или пропиониламиногруппу.

В представленных ниже таблицах 1 - 3 приведены конкретные примеры соединения, предложенного в соответствии с настоящим изобретением. В следующем ниже описании делаются ссылки на порядковые номера соединений.

В заголовке последней графы указанных таблиц сокращения "т.п." и "к.р." обозначают соответственно температуру плавления и коэффициент рефракции.

Таблица 1



Соединение №	A	Xn	R	-C- R <sup>5</sup> R <sup>6</sup>	Т.п., °C или к.р., °C <sub>20</sub>
1		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	202~204
2	"	6-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	197~200
3	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	129~132
4	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	Неизмерим.
5	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH-	
6	"	5-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
7	"	6-Cl	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
8	"	6-NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
9	"	6-NHCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
10	"	6-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
11	"	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
12	"	5, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
13	"	6-NHCOCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
14		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	182~185
15	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	134~136
16	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	127~128
17	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	Неизмерим.
18	"	H	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CO-	86.5~91
19	"	H	OCH <sub>2</sub> C≡CH	-CO-	
20	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
21	"	H	O <sup>+</sup> Na <sup>-</sup>	-CO-	
22	"	H	O <sup>+</sup> Na <sup>-</sup>	-CH(CN)-	
23		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	216~219

Соединение №	A	Xn	R	-C- R <sup>5</sup> R <sup>6</sup>	Т.п., °C или к.р., °C <sub>20</sub>
24		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
25		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
26		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
27	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
28		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
29	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
30		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
31	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
32		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
33	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
34		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	227~230
35	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
36		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
37		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	213~215
38	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	135~140
39	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-CO-	
40	"	H	O <sup>+</sup> Na <sup>-</sup>	-CO-	
41		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH(CN)-	207~211
42	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	122~123
43	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	

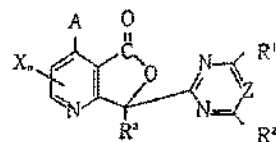
Соединение №	A	X <sub>n</sub>	R	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\   \quad   \\ \text{R}^3 \text{ R}^4 \end{array}$	Т.п., °C или к.п., n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
44		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(OH)-	
45	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
46	"	H	OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
47		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
48	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
49		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	>300
50	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
51	"	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO-	
52	"	H	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CO-	
53		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	>300
54	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
55	"	H	OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
56		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
57		H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
58		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
59	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
60		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	158~159
61	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	121~124
62	"	H	OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	124~126
63	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
64		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	196~200
65	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	156~158
66		H	OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
67		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	100~163
68		H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	122~123
69		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	187~191
70	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	134~137
71		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	200~204
72	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	158~159

Соединение №	A	X <sub>n</sub>	R	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\   \quad   \\ \text{R}^3 \text{ R}^4 \end{array}$	Т.п., °C или к.п., n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
73		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
74	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
75		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
76	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
77		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	184~186
78	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	155~189
79		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	
80		H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
81		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	201~203.5
82	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	155~159
83		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
84	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
85		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CN)-	180~183
86	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	140~143
87		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
88	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
89		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
90	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
91		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
92	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
93		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CO)-	
94	"	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-	
95	"	H	OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\   \quad   \\ \text{RO} \quad \text{CN} \end{array}$	126~129
96		H	O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	-CO-	>300
97		H	O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	-CO-	263~267

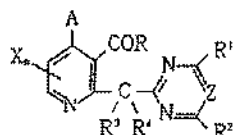
Соединение №	A	X n	R	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ \text{R}^3 \text{ R}^4 \end{array}$	Т.п., °C или К.п., n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
98		H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-	91~94
99	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -180	-CO-	112~115
100	"	H		-CO-	150~163
101	"	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CO-	130~133
102	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ \text{HO COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	109~112
103	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ \text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	127~132
104		H	OCH <sub>3</sub>	-CH(CV)-	229~235
105	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	130~133
106	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-	88~90
107	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -180	-CO-	139~141
108	"	H	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CO-	1 5629
109	"	H		-CO-	
110	"	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CO-	89~100
111	"	H	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	-CO-	
112	"	H		-CO-	126~128
113	"	H	SCH <sub>3</sub>	-CO-	
114	"	H	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
115	"	H	SC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-	
116	"	H	SC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -180	-CO-	
117	"	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CO-	
118	"	H		-CO-	
119	"	H		-CO-	
120	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	126~127
121	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
122	"	H		-CO-	
123	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
124	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
125	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
126	"	tl	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CO-	70~71
127	"	H	OCH <sub>2</sub> C≡CH	-CO-	

Соединение №	A	X n	R	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ \text{R}^3 \text{ R}^4 \end{array}$	Т.п., °C или К.п., n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
128	"	H	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -s	-CO-	
129	"	H	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -180	-CO-	
130	"	H	O-	-CO-	
131	"	H	NH-	-CO-	
132	"	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO-	
133	"	H	NHSO <sub>2</sub> -	-CO-	
134	"	tl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-CO-	89~90
135		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	116~119
136	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-	90~93
137	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -180	-CO-	141~142
138	"	H	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CO-	91~92
139	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
140	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
141	"	H	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO-	
142	"	H		-CO-	
143	"	H	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
144	"	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CO-	135~138
145	"	H	OH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CO-	193~196
146	"	H	OH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CO-	143~145
147		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	106~108
148	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-	89~91
149	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -180	-CO-	112~115
150	"	H	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CO-	110~112
151	"	H	SCH <sub>3</sub>	-CO-	211~214
152	"	H	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	205~207
153	"	tl	SC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-	200~201
154	"	H		-CO-	
155	"	H	O-N=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CO-	
156	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	143~146
157	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
158	"	H	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CO-	
159	"	tl	OCH <sub>2</sub> C≡CH	-CO-	

Соединение №	A	X n	R	-C- R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Т.п., °C или к.п., n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
160		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	119~121
161	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-	63~70
162	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -iso	-CO-	98~100
163	"	H	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CO-	
164	"	H	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CO-	
165	"	H	OCH <sub>2</sub> C≡CH	-CO-	
166	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
167	"	H	O-	-CO-	
168	"	H	-	-CO-	
169	"	H	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
170	"	H	MnSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO-	
171		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	101~105
172	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CO-	133~135
173	"	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -iso	-CO-	
174	"	H	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CO-	
175	"	H	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CO-	
176	"	H	OCH <sub>2</sub> C≡CH	-CO-	
177	"	H	OCH <sub>2</sub> -	-CO-	
178	"	H	O-	-CO-	
179	"	H	-	-CO-	
180	"	H	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
181	"	H	MnSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO-	
182		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
183		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
184		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
185		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
186		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
187		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
188		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
189		H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	
190	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-	



Соединение №	A	X n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	Т.п., °C или к.п., n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
208		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	187~188.5
209	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	218~221
210	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH	120~123
211	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	N	
212	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	N	
213	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	N	
214	"	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	CH	
215	"	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	CH	
216	"	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH	
217		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	183~184
218	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	207~208
219		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
220	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
221		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
222	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
223		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
224	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
225		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
226	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
227	"	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH	



Соединение №	A	X n	R	-C- R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Т.п., °C или к.п., n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
191		H	OCH <sub>3</sub>	CH(CO)	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
192	"	H	OCH <sub>3</sub>	CO	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
193	"	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CN)	N	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
194	"	H	OCH <sub>3</sub>	CO	N	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
195		H	OCH <sub>3</sub>	CH(CN)	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
196	"	H	OCH <sub>3</sub>	CO	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
197	"	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CN)	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
198	"	H	OCH <sub>3</sub>	CO	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
199	"	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CN)	N	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
200	"	H	OCH <sub>3</sub>	CO	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
201	"	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CN)	CH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
202	"	H	OCH <sub>3</sub>	CO	CH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
203	"	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CN)	CH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	
204	"	H	OCH <sub>3</sub>	CO	CH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	
205	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH	OCH <sub>3</sub>	Cl	
206	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	OCH <sub>3</sub>	Cl	
207	"	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO	CH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	

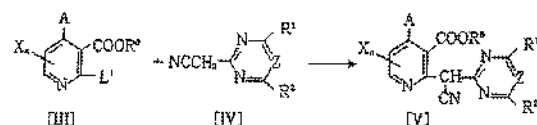


Соединение №	A	X <sub>n</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	Т.п., °C или к.п., °C
228		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	215~218
229		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	198~204
230		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH	
231		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
232		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	215~220
233		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	215~217
234		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	207~211
235		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	180~185
236		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	203~206
237		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
238		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
239		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
240		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
241		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH	
242		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
243		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
244		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	196~198
245		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	189~192
246		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH	151~153.5
247		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
248		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	228~231
249		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH	
250		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	217~221
251		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
252		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
253		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	223~226

Соединение №	A	X <sub>n</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	Т.п., °C или к.п., °C
254		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
255		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	221~225
256		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
257		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
258		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
259		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	192~195
260		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
261		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
262		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
263		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
264		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
265		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
266		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
267		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	190~193
268		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
269		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	213~216
270		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	
271		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	
272		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH	150~156
273		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH	249~259
274		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH	

Соединения, представленные общими формулами (I) - (II), согласно настоящему изобретению, могут быть приготовлены, например, приведенными ниже способами 1 - 10. Однако способы их получения ни в коей мере не ограничиваются именно этими способами.

## Способ 1



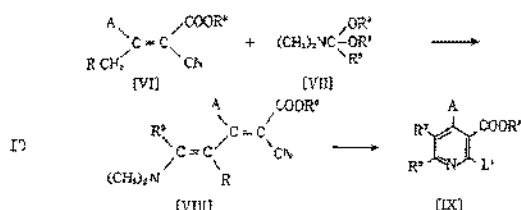
(где A, x, n, z, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> - как определено выше, L<sup>1</sup> - атом галогена, а R<sup>8</sup> - алкильная группа)

Соединение, представленное общей формулой (V), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (III), и соединением, представленным общей формулой (IV), в присутствии, по меньшей мере, двойного эквивалентного количества основания в эфирном растворителе, например, тетрагидрофуране, или в неполярном растворителе, например, N,N-диметилформамиде, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя в течение от 1 до 4 часов с последующим подкислением.

В качестве основания может быть использо-

ван гидроксид щелочного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид калия, гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия или гидрид калия, или алкоксид щелочного металла, например, *t*-бутоксид калия

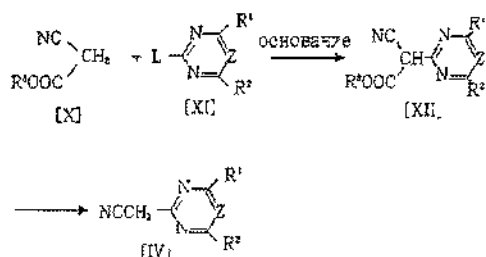
Соединение, представленное общей формулой (III), может быть приготовлено в соответствии с приведенным ниже способом, раскрытым в J Org Chem vol 41, p 2066 (1976), и Aust J Chem vol 36, p 1441 (1983)



(где каждый из  $R^7$  и  $R^8$ , которые могут быть одинаковыми или различными, - атом водорода, алкильная группа или алкоксильная группа, а  $R^8$ ,  $L^1$  и  $A$  - как определено выше)

Более конкретно, соединение, представленное общей формулой (VIII), может быть приготовлено путем нагревания соединения, представленного общей формулой (VI), и ацетального соединения, представленного общей формулой (VII), в присутствии или при отсутствии неорганического или органического основания в спиртовом растворителе, например, метаноле или этаноле, эфирном растворителе, например, тетрагидрофуране, апротонном полярном растворителе, например, *N,N*-диметилформамиде, или в ацетонитриловом растворителе в течение от 0,1 до 10 часов

Соединение, представленное общей формулой (IX), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (VIII), в уксусной кислоте или в инертном растворителе, например, дихлорэтаноле или толуоле, и газообразным бромидом водорода или хлоридом водорода при температуре в диапазоне от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно от 10 до 50°C. Соединение, представленное общей формулой (IV), может быть приготовлено следующим способом



(где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$  и  $Z$  - как определено выше,  $L$  - элиминируемая группа, например, атом галогена, или алкилсульфонильная группа)

Более конкретно, соединение, представленное общей формулой (XII), может быть приготовлено путем осуществления реакции между циан-

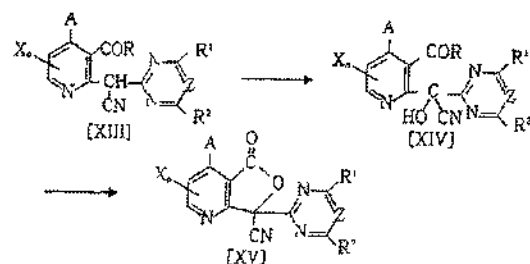
нуксусным эфиром, представленным общей формулой (X), и соединением, представленным общей формулой (XI), в присутствии по меньшей мере эквивалентного количества основания в подходящем растворителе при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя в течение от 1 до 24 часов

В качестве основания может быть использован щелочной металл, например, металлический литий, металлический натрий или металлический калий, органический литиевый реагент, например, *n*-бутиллитий или диизопропиламид лития, гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия или гидрид калия, алкоксид щелочного металла, например, *t*-бутоксид калия, карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия или карбонат калия, или гидроксид щелочного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид калия

В качестве растворителя может быть использован углеводородный растворитель, например, толуол или ксилол, галогенированный углеводородный растворитель, например, дихлорметан или хлороформ, эфирный растворитель на основе простых эфиров, например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, растворитель на основе сложных эфиров, например, этилацетат, кетоновый растворитель, например, ацетон, апротонный полярный растворитель, например, *N,N*-диметилформамид или диметилсульфоксид, или ацетонитриловый растворитель

Соединение, представленное общей формулой (IV) может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XII), двойным эквивалентным количеством воды и каталитическим количеством неорганической соли, например, хлорида натрия, в апротонном полярном растворителе, например, диметилсульфоксиде, при температуре 150°C в течение от 1 до 5 часов

#### Способ 2



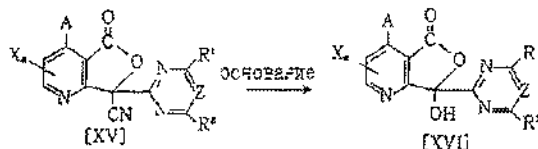
(где  $A$ ,  $x$ ,  $n$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $z$  - как определено выше)

Соединение, представленное общей формулой (XV), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XIII), и органическим пероксидом, например, *m*-хлорпербензойной кислотой, в галогенированном углеводородном растворителе, например, дихлорметане или хлороформе, при комнатной температуре в течение от 0,5 до 24 часов

Соединение, представленное общей формулой (XV), иногда может быть получено в смеси с соединением, представленным общей

формулой (XIV) В этом случае оно может быть отделено и подвергнуто очистке перекристаллизацией в соответствующем растворителе или методом колоночной хроматографии на силикагеле

#### Способ 3



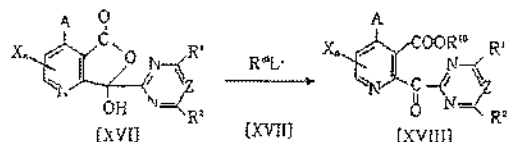
(где A, x, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и z - как определено выше)

Соединение, представленное общей формулой (XVI), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XV), и, по меньшей мере, эквивалентным количеством основания в воде или в подходящем растворителе при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя в течение от 0,5 до 24 часов с последующим подкислением

В качестве основания может быть использован гидроксид щелочного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид калия

В качестве растворителя может быть упомянут углеводородный растворитель, например, толуол, спиртовой растворитель, например, метанол или этанол, эфирный растворитель, например, этиловый эфир или тетрагидрофуран, кетоновый растворитель, например, ацетон, метилэтилкетон, или апротонный полярный растворитель, например, N,N-диметилформамид

#### Способ 4

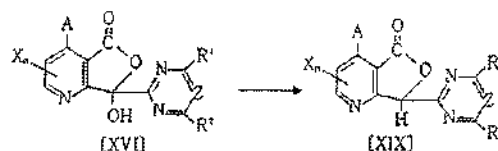


(где R<sup>10</sup> - факультативно замещенная алкильная группа, факультативно замещенная бензильная группа, алкенильная группа, а A, x, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, z и L<sup>1</sup> - как определено выше)

Соединение, представленное общей формулой (XVIII), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XVI), и соединением, представленным общей формулой (XVII), в подходящем растворителе в присутствии по меньшей мере эквивалентного количества основания при температуре в диапазоне от 0°C до температуры кипения растворителя в течение от 0,5 до 24 часов

Применяемые основание и растворитель могут быть аналогичны описанным для приготовления соединения (XII) в способе 1

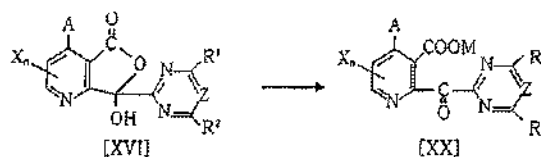
#### Способ 5



(где A, x, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и z - как описано выше)

Соединение, представленное общей формулой (XIX), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XVI), и восстановителем, например, борогидридом натрия, в спиртовом растворителе, например, этаноле, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры

#### Способ 6



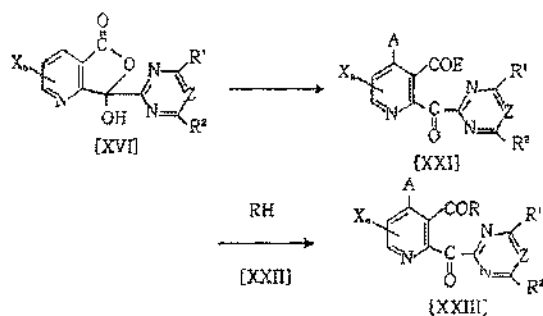
/где M - эквивалентное количество катиона щелочного металла, щелочноземельного металла, аммония или иона органического аммония, а A, x, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и z - как определено выше/

Соединение, представленное общей формулой (XX), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XVI), и эквивалентным количеством основания в подходящем растворителе при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя в течение от 0,5 до 24 часов

В качестве основания может быть использован, например, гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия или гидрид калия, алкоксид щелочного металла, например, метоксид натрия или этоксид натрия, гидроксид щелочного металла или щелочноземельного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид кальция, карбонат щелочного металла или щелочноземельного металла, например, карбонат натрия или карбонат кальция, аммиак или органический амин, например, изопропиламин

В качестве растворителя может быть использован углеводородный растворитель, например, толуол или ксилол, спиртовой растворитель, например, метанол или этанол, эфирный растворитель, например, диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, неполярный протонный растворитель, например, N,N-диметилформамид, или другой растворитель, например, ацетонитрил или вода

#### Способ 7



(где E - атом галогена, l-имидазопильная группа или замененная амидинокислая группа, а A, x, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R и z - как определено выше)

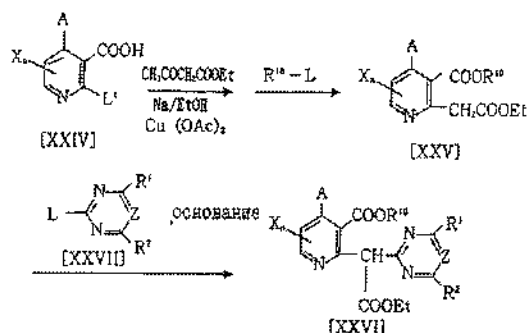
Соединение, представленное общей формулой (XXII), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XVI), и, по меньшей мере, эквивалентным количеством конденсирующего агента в подходящем растворителе при температуре в диапазоне от -10°C до температуры кипения растворителя в течение от 0,5 до 24 часов с целью получения промежуточного соединения, представленного общей формулой (XXI), и после отделения или без отделения осуществления реакции между этим промежуточным соединением и соединением, представленным общей формулой (XXII), в присутствии по меньшей мере эквивалентного количества основания в подходящем растворителе при температуре в диапазоне от -10°C до температуры кипения растворителя в течение от 0,5 до 24 часов

В качестве конденсирующего агента может быть использован тионилхлорид, оксалилдихлорид, хлоругольный эфир, карбонилдиимидазол или карбодиимид

Что касается применяемых основания и растворителя, в качестве основания может быть использован щелочной металл, например, металлический литий, металлических натрий или металлический калий, органический литиевый реагент, например, n-бутиллитий или диизопропиламид лития, гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия или гидрид калия, алкоксид щелочного металла, например, t-бутоксид калия, карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия или карбонат калия, гидроксид щелочного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид калия, или органический амин, например, триэтиламин

В качестве растворителя может быть использован углеводородный растворитель, например, толуол или ксилол, галогенированный углеводородный растворитель, например, дихлорметан или хлороформ, растворитель на основе простых эфиров, например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, растворитель на основе сложных эфиров, например, этилацетат, кетоновый растворитель, например, ацетон, апротонный полярный растворитель, например, N,N-диметилформамид или диметилсульфоксид, или иной растворитель, например, ацетонитрил

Способ 8

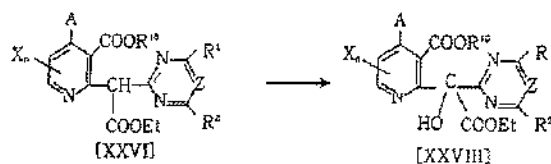


(где A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>10</sup>, L, L<sup>1</sup>, x, z и n - как определено выше)

Соединение, представленное общей формулой (XXVI), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XXV), и соединением, представленным общей формулой (XXVII), в полярном растворителе, например, N,N-диметилформамиде, в присутствии основания t-бутоксид калия при температуре в диапазоне от 0°C до температуры кипения растворителя в течение от 0,5 до 25 часов

Соединение, представленное общей формулой (XXV), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XXIV), и этиловым эфиром ацетоксусной кислоты в присутствии ацетата меди и этанола натрия в спирте с целью эстерификации

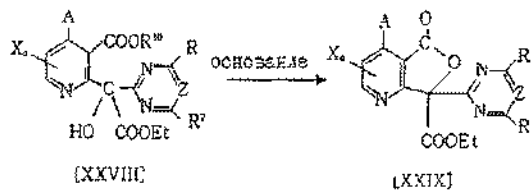
Способ 9



(где A, x, R<sup>10</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, z и n - как определено выше)

Соединение, представленное общей формулой (XXVIII), может быть приготовлено путем осуществления реакции между соединением, представленным общей формулой (XXVI), и органическим пероксидом, например, m-хлорпербензойной кислотой, в галогенированном углеводородном растворителе, например, дихлорметане или хлороформе, при комнатной температуре в течение от 0,5 до 24 часов

Способ 10



(где A, x, R<sup>10</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, z и n - как определено выше)

Соединение, представленное общей форму-

пой (XXIX), может быть приготовлено путем осуществления реакции соединения, представленной общей формулой (XXVIII), в присутствии основания в подходящем растворителе при температуре в диапазоне от 0°C до температуры кипения растворителя в течение от 0,5 до 24 часов

В качестве применяемого основания может быть использован щелочной металл, например, металлический литий, металлический натрий или металлический калий, гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия или гидрид калия, алкоксид щелочного металла, например, *t*-бутоксид калия, карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия или карбонат калия, или гидроксид щелочного металла, например, гидроксид натрия или гидроксид калия

В качестве растворителя может быть использован углеводородный растворитель, например, толуол или ксилол, галогенированный углеводородный растворитель, например, дихлорметан или хлороформ, растворитель на основе простых эфиров, например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, растворитель на основе сложных эфиров, например, этилацетат, кетоновый растворитель, например, ацетон, апротонный полярный растворитель, например, *N,N*-диметилформамид или диметилсульфоксид, или иной растворитель, например, ацетонитрил

Ниже подставлены стандартные примеры синтеза новых промежуточных соединений общей формулы (VIII) и общей формулы (IX)

Стандартный пример 1

Синтез метил-2-циано-5-*N,N*-диметиламино-3-(2-тиенил)-2,4-пентадиеноата (Промежуточное соединение №275)

В смеси 153мл уксусной кислоты и 1,5л толуола было растворено 400г 2-ацетилтиофена, 314г метилцианоацетата и 48,8г ацетата аммония, после чего полученный реакционный раствор был подвергнут дефлегмации в условиях нагрева в течение 8 часов при одновременном удалении воды. Затем реакционный раствор был промыт достаточным количеством воды и просушен над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя перегонкой была произведена вакуумная перегонка (температура кипения 110 - 140°C при 0,05мм рт.ст.), в результате чего было получено 263,4г метил-2-циано-3-(2-тиенил)кротоната (Выход 40%)

Затем в 800мл метанола было растворено 38,9г метил-2-циано-3-(2-тиенил)кротоната и 33,4г *N,N*-диметилформамиддиметилацетата, после чего полученный раствор был подвергнут перегонке в условиях нагрева в течение 30мин. Затем растворитель был подвергнут выпариванию, а полученное маслянистое вещество было подвергнуто кристаллизации с использованием метанола, в результате чего было получено 40г требуемого соединения (Выход 44%). Температура плавления 140 - 143°C

Стандартный пример 2

Синтез метил-2-бром-4-(5-хлор-2-тиенил)никотината (Промежуточное соединение №283)

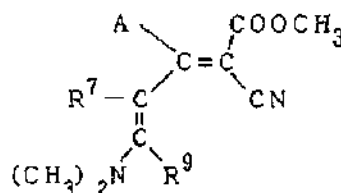
В 300мл уксусной кислоты было растворено

44,6г метил-2-циано-5-*N,N*-диметиламино-3-(5-хлор-2-тиенил)-2,4-пентадиеноата, после чего к полученному раствору по каплям в условиях охлаждения льдом было добавлено 146г 25%-ного раствора бромида водорода в уксусной кислоте. Затем этот реакционный раствор был подвергнут перемешиванию при комнатной температуре в течение 6 часов, после чего он был залит в воду и подвергнут экстрагированию этилацетатом. Полученный экстракт был промыт достаточным количеством воды и просушен над безводным сульфатом магния, а растворитель был отогнан, в результате чего было получено 35г требуемого соединения (Выход 78,3%). Коэффициент рефракции 1,6408

Конкретные примеры промежуточных соединений, полученных аналогичным образом, представлены в приведенных ниже таблицах 4 и 5

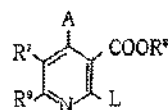
В заголовке последней графы указанных таблиц сокращения "т.п." и "к.р." обозначает соответственно температуру плавления и коэффициент рефракции












Таблица 4



Промежуточное соединение №	A	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	Т.п., °C или к.р., (n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )
275		H	H	140~143
276		H	H	130~133
277		H	CH <sub>3</sub>	99~102
278		H	H	205~208
279		H	H	144~146
280		H	H	198,5~200,5
281		H	H	175~178

Таблица 5



Проме- жуточ. соеди- нение	A	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	L	Т.п., °C или к.п., n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
282		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	59~61
283		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	1 6408
284		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	1,6230
285		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	58~60
286		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	133~135 5
287		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	100~105
288		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	97~98
289		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	73~76
290		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	89~90,5
291		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	79~82
292		H	CH <sub>3</sub>	H	Br	61~63

#### ЛУЧШИЙ ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ниже следует конкретное описание способов получения соединений, предложенных в соответствии с настоящим изобретением, ведущееся со ссылками на примеры

##### Пример 1

Приготовление метил-2-( $\alpha$ -циано-4,6-диметоксипиримидин-2-ил/метил)-4-/3-пиридил/никотината (Соединение №49)

Было отвешено 1,9г 60%-ного гидрида натрия, после чего к нему было добавлено 100мл N,N-диметилформамида. Полученная смесь была подвергнута перемешиванию в условиях охлаждения льдом. Затем к ней было добавлено 4,49г 4,6-диметоксипиримидин-2-ил-ацетонитрила, после чего реакционный раствор был подвергнут перемешиванию при комнатной температуре в течение 30мин. Затем этот перемешанный реакционный раствор был вновь охлажден льдом, после чего к нему было добавлено 7,0г метил-2-бром-4-(3-пиридил)никотината. Затем реакционный раствор был подвергнут перемешиванию при 80°C в течение 3 часов, залит в воду и подкислен 20%-ной хлористоводородной кислотой. Осажденные кристаллы были отфильтрованы, промыты изопропиловым эфиром и просушены в условиях вакуума, в результате чего было получено 4,8г (выход 57,8%) требуемого соединения в виде оранжевых кристаллов. Температура плавления >300°C.

##### Пример 2

Приготовление 7-циано-7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-4-/2-тиенил/фура(3,4-б)пиридин-5/7Н/она (Соединение №208)

Было отвешено 1,01г метил-2-( $\alpha$ -циано-4,6-

диметокси-пиримидин-2-ил/метил)-4-/2-

тиенил/никотината, после чего к нему было добавлено 50мл хлороформа. Затем смесь была подвергнута перемешиванию при -10°C. Затем к ней было добавлено 0,75г 70%-ной m-хлорпербензойной кислоты, после чего смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 30мин. Затем смесь была промыта насыщенным тиосульфатом натрия и водой и просушена над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученный остаток был подвергнут очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле /проявляющий растворитель этилацетат/гексан = 1/2/, в результате чего было получено 0,40г требуемого соединения (выход 41,0%) в виде желтых кристаллов. Температура плавления 187 - 188,5°C.

##### Пример 3

Приготовление 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-4-/2-фурил/-7-гидроксифура(3,4-б)пиридин-5/7Н/она (Соединение №229)

Было отвешено 0,42г 7-циано-7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-4-/2-фурил/фура(3,4-б)пиридин-5/7Н/она, после чего к нему было добавлено 14мл тетрагидрофурана. Полученная смесь была подвергнута перемешиванию в условиях охлаждения льдом. Затем к ней по каплям было добавлено 14мл 0,25г водного раствора гидроксида натрия, после чего смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 30мин. Затем смесь была залита в воду, водный слой был дважды промыт этилацетатом, подкислен 10%-ной хлористоводородной кислотой и подвергнут экстрагированию 100мл этилацетата. Экстракт был промыт насыщенным водным раствором хлорида натрия и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученные кристаллы были промыты метиловым спиртом, в результате чего было получено 0,40г (выход 94,6%) требуемого соединения в виде желтых кристаллов. Температура плавления 198 - 204°C.

##### Пример 4

Приготовление метил-2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-карбонил/-4-/2-фурил/никотината (Соединение №38)

Было отвешено 2,1г 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-4-/2-фурил/-7-гидроксифура(3,4-б)пиридин-5/7Н/она, после чего к нему было добавлено 50мл N,N-диметилформамида и 0,82г карбоната калия. Смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре. Затем к ней по каплям было добавлено 0,3г метилиодида, после чего смесь была оставлена на ночь при комнатной температуре в условиях постоянного перевешивания, а затем залита в воду и подвергнута экстрагированию 200мл этилацетата. Экстракт был промыт насыщенным водным раствором хлорида натрия и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а остаток был подвергнут очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель этилацетат/гексан = 1/3), в результате чего было получено 1,1г (выход 50,7%) требуемого

соединения Температура плавления 135 - 140°C

#### Пример 5

Приготовление 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-4-/2-тиенил/фууро(3,4-b)пиридин-5/7H/она (Соединение №210)

В 30мл этилового спирта было растворено 0,7г 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-7-гидрокси-4-/2-тиенил/фууро(3,4-b)пиридин-5/7H/она, после чего к нему в условиях постоянного перемешивания и охлаждения льдом было добавлено 0,07г борогидрида натрия. Затем смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 30мин, после чего вакуумной перегонкой был удален этиловый спирт. Остаток был подкислен 10%-ной хлористоводородной кислотой и подвергнут экстрагированию 200мл этилацетата. Экстракт был промыт насыщенным водным раствором хлорида натрия и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученный остаток был подвергнут очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле (проявляющий растворитель этилацетат/гексан = 1/2), в результате чего было получено 0,35г (выход 52,0%) требуемого соединения. Температура плавления 120 - 123°C

#### Пример 6

Приготовление 2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-карбонил/-4-/2-тиенил/никотината натрия (Соединение №296)

В 100мл бензола было растворено 0,4г 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-4-/2-тиенил/-7-гидроксифууро (3,4-b) пиридин-5/7H/она, после чего к нему в условиях охлаждения льдом было добавлено 0,05г 60%-ного гидрида натрия. Затем полученная смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение суток, а полученные кристаллы были промыты достаточным количеством бензола, в результате чего было получено 0,4г (выход 97%) требуемого соединения. Температура плавления >300°C

#### Пример 7

Приготовление метил-2-( $\alpha$ -циано-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/метил)-4-фенилникотината (Соединение №60)

3,2г 60%-ного гидрида натрия было промыто n-гексаном, после чего к нему было добавлено 100мл N,N-диметилформамида. Затем к нему в условиях охлаждения льдом было добавлено 6г 4,6-диметоксипиримидин-2-ил-ацетонитрила, после чего полученная смесь была подвергнута перемешиванию в течение 30мин. Затем к ней было добавлено 10г метил-2-бром-4-фенилникотината, после чего реакционный-раствор был подвергнут перемешиванию при 80°C в течение 2 часов. Затем реакционный раствор был залит в ледяную воду и отрегулирован разбавленной хлористоводородной кислотой до pH2 - 3. Осажденные кристаллы были отфильтрованы и промыты достаточным количеством толуола и этилацетата. Полученные таким образом кристаллы были просушены, в результате чего было получено 5г (выход 38%) требуемого соединения. Температура плавления 198 - 199°C

#### Пример 8

Приготовление метил-2-( $\alpha$ -циано-  $\alpha$ -гидрокси-1-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/метил)-4-

фенилникотината (Соединение №95)

В 50мл хлороформа было суспендировано 3,9г метил-2-( $\alpha$ -циано-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/метил)-4-фенилникотината, после чего к нему было добавлено 3г 70%-ной m-хлорпербензойной кислоты. Затем суспензия была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 30мин, после чего она была промыта достаточным количеством водного раствора сульфата натрия, насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и насыщенного водного раствора хлорида натрия и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а остаток был подвергнут кристаллизации с использованием смеси растворителей, состоящей из изопропилового эфира и этилацетата, в результате чего было получено 2,9г (выход 73%) требуемого соединения. Температура плавления 126 - 129°C

#### Пример 9

Приготовление 7-циано-7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-4-фенилфууро(3,4-b)пиридин-5/7H/она (Соединение №244)

В 20мл дихлорметана было суспендировано 1г метил-2-( $\alpha$ -циано-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/метил)-4-фенилникотината, после чего к нему было добавлено 0,8г 70%-ной m-хлорпербензойной кислоты. Затем реакционная суспензия была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 2 часов и промыта достаточным количеством водного раствора бисульфита натрия, насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и насыщенного водного раствора хлорида натрия с последующим просушиванием. Затем был отогнан растворитель. Полученный сырой продукт был растворен в 20мл этанола, после чего к нему было добавлено 0,5мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Затем смесь была подвергнута перемешиванию при 40°C в течение 30 мин. Этанол был отогнан, а к остатку была добавлена ледяная вода. Затем осажденные кристаллы были подвергнуты перекристаллизации этанолом, в результате чего было получено 0,31г (выход 31%) требуемого соединения. Температура плавления 196 - 198°C

#### Пример 10

Приготовление 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-7-гидрокси-4-/4-хлорфенил/фууро(3,4-b)пиридин-5/7H/она (Соединение №248)

В 50мл хлороформа было растворено 2,2г метил-2-( $\alpha$ -циано-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/метил)-4-/4-хлорфенил/-никотината, после чего к нему было добавлено 1,07г 70%-ной m-хлорпербензойной кислоты. Полученный реакционный раствор был подвергнут перемешиванию при комнатной температуре в течение 1 часа, хорошо промыт насыщенным водным раствором бисульфита натрия, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученный сырой продукт был растворен в 50мл тетрагидрофурана. Затем к нему было добавлено 30мл водного раствора 0,7г гидроксида натрия, после чего полученный реакционный раствор был подвергнут перемешиванию при комнат-

ной температуре в течение 2 часов. Затем реакционный раствор был залит в ледяную воду, отрегулирован разбавленной хлористоводородной кислотой до pH 2 - 3 и подвергнут экстрагированию этилацетатом. Экстракт был промыт достаточным количеством воды и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученные сырые кристаллы были промыты достаточным количеством этанола, в результате чего было получено 1,5г (выход 75%) требуемого соединения. Температура плавления 228 - 231°C.

#### Пример 11

Приготовление 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/4-фенилфуро(3,4-b)пиридин-5/7H/она (Соединение №246)

В 30мл этанола было растворено 1г 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/7-гидрокси-4-фенилфуро(3,4-b) пиридин-5-/7H/она, после чего к нему при комнатной температуре было добавлено 2,1г борогидрида натрия. Полученная смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 6 часов, после чего этанол был отогнан. К остатку была добавлена ледяная вода, после чего полученная смесь была отрегулирована разбавленной хлористоводородной кислотой до pH 2 - 3 и подвергнута экстрагированию этилацетатом. Экстракт был промыт достаточным количеством воды и просушен над безводным сульфатом магния, после чего растворитель был отогнан. Полученный сырой продукт был подвергнут очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего было получено 0,7г (выход 73%) требуемого соединения. Температура плавления 151 - 153°C.

#### Пример 12

Приготовление бензил-2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-карбонил-/4-фенилникотината (Соединение №62)

В 10мл N,N-диметилформамида было растворено 0,5г 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/7-гидрокси-4-фенилфуро(3,4-b)пиридин-5-/7H/она, после чего к нему было добавлено 0,2г карбоната калия. Затем реакционный раствор был подвергнут перемешиванию в достаточной степени. После этого к реакционному раствору по каплям при комнатной температуре было добавлено 0,23г бензилбромида, после чего он был подвергнут перемешиванию в течение суток. Затем реакционный раствор был залит в ледяную воду, после чего подвергнут экстрагированию этилацетатом. Экстракт был промыт достаточным количеством воды и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученные сырые кристаллы были промыты изопропиловым эфиром, в результате чего было получено 0,5г (выход 80%) требуемого соединения. Температура плавления 124 - 126°C.

#### Пример 13

Приготовление 2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-карбонил-/4-/4-хлорфенил/никотината натрия (Соединение №97). В 100мл толуола было растворено 0,4г 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/4-/4-хлорфенил-/7-гидроксифуро(3,4-b)пиридин-5-/7H/она, после чего к нему было добавлено 0,05г 60%-ного гидроксида натрия. Полученная смесь была подвергнута перемешиванию в течение суток при

комнатной температуре. Осажденные кристаллы были отфильтрованы и промыты достаточным количеством ацетона, в результате чего было получено 0,25г (выход 80%) требуемого соединения. Температура плавления 263 - 267°C.

#### Пример 14

Приготовление 2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-карбонил-/3-/имидазол-1-ил-карбонил-/4-фенилпиридина (Соединение №112)

В 20мл тетрагидрофурана было растворено 1,5г 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/7-гидрокси-4-фенилфуро(3,4-b)пиридин-5-/7H/она, после чего к нему было добавлено 0,8г N,N-карбонилдиимидазола. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 суток реакционный раствор был залит в воду и подвергнут экстрагированию этилацетатом. Экстракт был промыт достаточным количеством воды и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученный остаток был подвергнут кристаллизации изопропиловым эфиром, в результате чего было получено 1,3г (выход 78,5%) требуемого соединения. Температура плавления 126 - 128°C.

#### Пример 15

Приготовление этил-4-/5-хлортиофен-2-ил-/2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/α-этоксикарбонилметил-/никотината (Соединение №103)

В 80мл этанола было растворено 2,9г натрия, после чего к нему при комнатной температуре было добавлено 9,7г ацетоуксусного эфира. Полученная смесь была подвергнута перемешиванию в течение 15мин. Затем к ней была добавлена смесь, содержащая 0,4г ацетата меди и 14г 2-бром-4-/5-хлортиофен-2-ил/никотиновой кислоты, после чего полученный реакционный раствор был подвергнут дефлегмации в течение 3 часов. По завершении реакции к нему было добавлено 40мл уксусной кислоты, после чего растворитель был отогнан. Остаток был подвергнут экстрагированию этилацетатом, а экстракт был промыт водой и просушен над безводным сульфатом магния. Этилацетат был отогнан, а остаток был растворен в 50мл N,N-диметилформамида. Затем к раствору было добавлено 9,8г этилиодида и 10г карбоната калия. Полученный раствор был оставлен для протекания реакции на 3 часа при комнатной температуре. По завершении реакции реакционный раствор был залит в воду и подвергнут экстрагированию этилацетатом. Экстракт был промыт водой и просушен над безводным сульфатом магния. Этилацетат был отогнан, а остаток был подвергнут очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле /гексан этилацетат=5/1/, в результате чего было получено 8,9г этил-4-/5-хлортиофен-2-ил-/2-/α-этоксикарбонилметил/никотината при выходе = 50%.

Затем к 50мл N,N-диметилформамида было добавлено 2,9г t-бутоксиды калия. К полученной смеси по каплям при -10°C было добавлено 8,9г этил-4-/5-хлортиофен-2-ил-/2-/α-этоксикарбонилметил/никотината, растворенного в N,N-диметилформамиде, после чего полученный реакционный раствор был подвергнут перемешиванию



ванию при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к нему было добавлено 5,6г 4,6-диметокси-2-метилсульфонилпиримидина, после чего реакционный раствор был подвергнут перемешиванию при 60 - 80°C в течение 8 часов. По завершении реакции реакционный раствор был залит в воду, отрегулирован до pH 4 - 5 и подвергнут экстрагированию этилацетатом. Экстракт был промыт водой и просушен над безводным сульфатом магния. Затем этилацетат был отогнан, а остаток был подвергнут очистке методом колонной хроматографии на силикагеле /гексан этилацетат=5/1/, в результате чего было получено 2,7г (выход 23%) требуемого соединения. Температура плавления 127 - 132°C.

#### Пример 16

Приготовление s-этил-2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-карбонил-/4-/4-хлорфенил/пиридин-3-карботиоата (Соединение №152)

В 20мл дихлорметана было растворено 0,5г 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/7-гидрокси-4-/4-хлорфенил/фуоро-(3,4-b)пиридин-5/7Н/она, после чего к раствору было добавлено 0,29г 3-/3-диметиламинопропил-/1-этил-карбодиимидгидрохлорида и 0,09г N,N-диметиламинопиридина. Полученная смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение 30мин. Затем к ней было добавлено 0,08г этилмеркаптана, после чего реакционный раствор был подвергнут перемешиванию в течение 2 часов. Затем реакционный раствор был промыт достаточным количеством воды и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученный остаток был подвергнут кристаллизации диизопропиловым эфиром, в результате чего было получено 0,45г (выход 81%) требуемого соединения. Температура плавления 205 - 207°C.

#### Пример 17

Приготовление 4-/5-хлортиофен-2-ил-/2-/(4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/α-этоксикарбонил-α-гидроксиметил)никотината (Соединение №102)

В 10мл хлороформа было растворено 1,0г этил-4-/5-хлортиофен-2-ил-/2-/(4,6-диметоксипиримидин-2-ил-/α-этоксикарбонилметил)никотината, после чего к нему было добавлено 0,6г 80%-ной m-хлорпербензойной кислоты. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционный раствор был промыт насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученный остаток был подвергнут кристаллизации диизопропиловым эфиром, в результате чего было получено 0,9г (выход 97%) требуемого соединения. Температура плавления 109 - 112°C.

#### Пример 18

Приготовление 4-/5-хлортиофен-2-ил-/7-/4,6-диметокси-пиримидин-2-ил-/7-этоксикарбонил-фуоро (3,4-b)пиридин-5/7Н/она (Соединение №272)

В 10мл тетрагидрофурана было растворено 0,9г этил-4-/5-хлортиофен-2-ил-/2-/(4,6-

диметоксипиримидин-2-ил-/α-(-этоксикарбонил-α-гидроксиметил)никотината, после чего к нему в условиях охлаждения льдом было добавлено 0,08г 60%-ного гидрида натрия. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционный раствор был залит в ледяную воду и подвергнут экстрагированию этилацетатом. Экстракт был промыт достаточным количеством насыщенного водного раствора хлорида натрия и просушен над безводным сульфатом магния. Растворитель был отогнан, а полученный остаток был подвергнут кристаллизации диизопропиловым эфиром, в результате чего было получено 0,4г (выход 79%) требуемого соединения. Температура плавления 150 - 156°C.

Гербициды, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, содержат производные никотиновой кислоты общей формулы (I) или (II) в качестве активных ингредиентов.

В качестве гербицидов соединения, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, могут быть использованы сами по себе. Однако они могут быть использованы также и в виде выпускных форм, например, дуста, смачивающегося порошка, концентрата эмульсии, микрогранул или гранул, путем их смешивания с разбавителями, поверхностно-активными веществами, диспергирующими агентами или адьювантами, которые широко используются для приготовления выпускных форм.

В качестве добавок, применяемых для таких выпускных форм, могут быть использованы твердые добавки, например, циклит, тальк, бентонит, глина, каолин, диатомовая земля, белая сажа, вермикулит, карбонат кальция, гашеная известь, кремнистый песок, сульфат аммония или мочевины, или жидкие добавки, например, изопропиловый спирт, ксилол, циклогексанон или метилнафталин.

В качестве поверхностно-активных веществ и диспергирующих агентов могут быть упомянуты, например, металлическая соль алкилбензолсульфоновой кислоты, металлическая соль динафтилметандисульфоновой кислоты, соль сложного эфира серной кислоты, алкиларилсульфонат, лигнинсульфонат, эфир полиоксиэтиленгликоля, полиоксиэтиленалкиларилового эфира или полиоксиэтилensorбитмоноалкилат. Адьювантами могут быть, например, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль или гуммиарабик. При практическом применении гербициды могут перед нанесением разбавляться до подходящей концентрации или наноситься непосредственно.

Гербициды, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, могут использоваться для нанесения на поверхность листьев, почвы или воды. Дозировка активного ингредиента при смешивании выбирается с учетом конкретных обстоятельств. Однако в случае применения дуста или гранулированного материала доза активного ингредиента выбирается в пределах от 0,01 до 10% по массовой доле, предпочтительно от 0,05 до 5%. В случае применения концентрата эмульсии или смачивающегося порошка доза активного ингредиента выбирается в пределах от 1 до 50% по массовой доле, предпочтительно от 5 до 30%.

Доза гербицида согласно настоящему изобретению варьируется в зависимости от типа соединения, вида сорных растений, подлежащих уничтожению, характера их роста и развития, условий окружающей среды и вида применяемой выпускной формы. Однако в случае применения дуста или гранулированного материала, который используется сам по себе, доза активного ингредиента выбирается в пределах от 0,1г до 5кг, предпочтительно от 1г до 1кг, на 10а ( $10^2$ га). В случае применения концентрата эмульсии или смачивающегося порошка, который используется в жидком состоянии, доза активного ингредиента выбирается в пределах от 0,1 до 50000 частей на миллион, предпочтительно от 10 до 10000 частей на миллион.

Кроме того, соединения, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, могут быть использованы в комбинации с инсектицидами, фунгицидами, другими гербицидами, регуляторами роста растений, удобрениями и т.п. в зависимости от обстоятельств.

Ниже следует описание способов составления выпускных форм, ведущееся со ссылками на примеры типичных выпускных форм. Соединения, типы добавок и соотношения компонентов смесей не ограничиваются такими конкретными примерами и могут быть изменены в широких диапазонах. В следующем ниже описании термин "части" относится к массовой доле.

Пример выпускной формы 1 смачивающийся порошок

К 10 частям соединения №244 было подмешано 0,5 части полиоксиэтиленоктилфенилового эфира, 0,5 части натриевой соли конденсата  $\beta$ -нафталинсульфоновая кислота-формалин, 20 частей диатомовой земли и 69 частей глины, после чего смесь была подвергнута измельчению с целью получения смачивающегося порошка.

Пример выпускной формы 2 смачивающийся порошок

К 10 частям соединения №105 было добавлено 0,5 части полиоксиэтиленоктилфенилового эфира, 0,5 части натриевой соли конденсата  $\beta$ -нафталинсульфоновая кислота-формалин, 20 частей диатомовой земли, 5 частей белой сажи и 64 части глины, после чего смесь была подвергнута измельчению с целью получения смачивающегося порошка.

Пример выпускной формы 3 смачивающийся порошок

К 10 частям соединения №3 было подмешано 0,5 части полиоксиэтиленоктилфенилового эфира, 0,5 части натриевой соли конденсата  $\beta$ -нафталинсульфоновая кислота-формалин, 20 частей диатомовой земли, 5 частей белой сажи и 64 части карбоната кальция, после чего смесь была подвергнута измельчению с целью получения смачивающегося порошка.

Пример выпускной формы 4 концентрат эмульсии

К 30 частям соединения №245 было добавлено 60 частей смеси, состоящей из равных количеств ксилола и изофорона, и 10 частей поверхностно-активной смеси, содержащей полиоксиэтиленсорбиталкилат, полиоксиэтиле-

налкилариловый полимер и алкиларилсульфонат, после чего смесь была подвергнута тщательному перемешиванию с целью получения концентрата эмульсии.

Пример выпускной формы 5 гранулированный материал

10 частей соединения №246, 80 частей наполнителя, содержащего смесь талька и бентонита при соотношении компонентов 1:3, 5 частей бедой сажи, 5 частей поверхностно-активной смеси, содержащей полиоксиэтиленсорбиталкилат, полиоксиэтиленалкилариловый полимер и алкиларилсульфонат, и 10 частей воды были смешаны и тщательно перемешаны с целью получения пасты, которая была подвергнута экструдированию сквозь сито с отверстиями диаметром 0,7мм. Экструдированный продукт был просушен и разрезан на отрезки длиной от 0,5 до 1мм с целью получения гранул.

Соединения, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, обладают превосходным гербицидным действием по отношению к различным сорным растениям, которые являются помехой на суходольных участках, в частности, широколистным сорнякам, например, веронике персидской, пупавке венгерской, пастушьей сумке, горцу перечному, щирице нежной, мари белой, канатнику Теофраста, грудинке колючей, конопле, вьюнку пурпурному и дурнишнику обыкновенному, многолетним и однолетним осоковым сорнякам, например, осоке пурпуровой, чуже, сыти коротколистной, сыти веерообразной, и злаковым сорнякам, например, куриному просу, щетиннику зеленому, мятлику однолетнему, джонсоновой траве, лисохвосту полевому и овсюгу пустому, в широком временном диапазоне от предвсходового периода до вегетационного периода. Соединения, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, могут быть использованы для борьбы с однолетними сорняками рисовых полей, например, куриным просом, сытью длиной мелкоцветной и монохорией, и многолетними сорняками рисовых полей, например, стрелолистом широколистным японским, стрелолистом заостренным, сытью веерообразной, водокрасом, камышом болотным и частухой обыкновенной узколистной.

Кроме того, соединения, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, являются в высшей степени безопасными по отношению к культурам сельскохозяйственного назначения, в частности, к пшенице и ячменю.

Ниже следует описание гербицидного действия соединений, предложенных в соответствии с настоящим изобретением, ведущееся со ссылками на примеры испытаний.

Пример испытаний 1 (Испытания на гербицидное действие методом обработки почвы рисового поля)

Пластиковые рассадочные горшки площадью  $100\text{см}^2$  были наполнены почвой с рисового поля. После уплотнения и выравнивания в горшки были засеяны семена куриного проса (Ec), монохории (Mo) и камыша болотного (Sc), после чего горшки были залиты водой с толщиной поверхностного водяного слоя 3см. На следующий день на водную поверхность по каплям были нанесены смачи-

вающиеся порошки, приготовленные в соответствии с примером выпускной формы 1 и разбавленные водой. Доза активного ингредиента составляла 100г на 10а (10<sup>2</sup>га). Растения выращивались в теплице, а оценка гербицидного действия производилась на 21-ый день после внесения гербицида в соответствии с нормами, определенными в таблице 6. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 6

Показатель №	Гербицидное действие (степень регуляции роста) или фитотоксичность
5	Гербицидное действие или фитотоксичность по меньшей мере 90%
4	Гербицидное действие или фитотоксичность по меньшей мере 70% и менее 90%
3	Гербицидное действие или фитотоксичность по меньшей мере 50% и менее 70%
2	Гербицидное действие или фитотоксичность по меньшей мере 30% и менее 50%
1	Гербицидное действие или фитотоксичность по меньшей мере 10% и менее 30%
0	Гербицидное действие или фитотоксичность от 0 до менее 10%

Таблица 7

Соединение №	Гербицидное действие		
	Ec	Mo	Sc
1	5	5	5
2	4	5	4
23	5	5	5
37	6	5	5
38	5	5	5
60	5	5	5
61	5	5	5
62	5	5	5
77	5	5	5
95	5	5	5
98	4	5	5
99	5	5	5
100	4	5	5
102	5	5	5
103	5	5	5
104	5	5	5
105	5	4	5
106	5	5	555
107	5	5	5
108	5	5	5
112	4	5	5
136	5	5	5
136	5	5	5
137	5	5	5
138	4	5	5
144	5	5	5
145	5	5	5
146	5	5	5
147	5	5	5
148	5	5	5
149	5	5	5
160	5	5	5
162	5	5	5
166	4	5	5
160	5	5	5
161	5	5	5
162	5	5	5
228	5	5	5
229	5	5	5
244	5	5	5
245	5	5	5
246	5	5	5
272	5	5	5
273	5	5	5

Пример испытаний 2 (Испытания на гербицидное действие методом обработки почвы суходола)

Пластиковые рассадочные горшки площадью 120см<sup>2</sup> были наполнены почвой с суходольного поля. Затем в горшки, были засеяны семена куриного проса (Ee), горца перечного (Po), щирицы нежной (Am), мари белой (Ch) и сыти веерообразной (Ci) и накрыты слоем почвы. Затем на поверхность почвы с помощью малогабаритного опрыскивателя равномерно были нанесены смачивающиеся порошки, приготовленные в соответствии с примером выпускной формы 1 и разбавленные водой, в количестве 100л на 10а (10<sup>2</sup>га), что соответствовало 100г активного ингредиента на 10а (10<sup>2</sup>га). Затем растения выращивались в теплице, а оценка гербицидного действия производилась на 21-ый день после нанесения в соответствии с нормами, определенными в таблице 6. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8

Соединение №	Гербицидное действие				
	Ec	Po	Am	Ch	Ci
1	5	5	5	5	5
2	4	5	5	5	5
37	5	5	5	5	5
38	5	5	5	5	5
60	5	5	5	5	5
61	5	5	5	5	5
62	5	5	5	5	5
77	5	5	5	5	5
95	5	5	5	5	5
98	5	5	5	5	5
99	5	5	5	5	5
100	5	5	5	5	5
101	3	5	5	5	5
102	5	5	5	5	5
103	3	5	5	5	5
104	3	5	5	4	5
105	5	5	5	5	5
106	5	5	5	5	5
107	5	5	5	5	5
108	5	5	5	5	5
112	5	5	5	5	5
135	5	5	5	5	5
136	5	5	5	5	5
137	5	5	5	5	5
138	5	5	5	5	5
144	5	5	5	5	5
145	4	5	5	5	5
146	4	5	5	5	5
147	4	5	5	5	5
148	5	5	5	5	5
149	4	5	5	5	5
150	5	5	5	5	5
152	4	5	5	5	5
156	5	5	5	5	5
160	5	5	5	5	5
161	5	5	5	5	5
162	5	5	5	5	5
208	5	5	5	5	5
228	5	5	5	5	5
229	5	5	5	5	5
244	5	5	5	5	5
245	5	5	5	5	5
246	5	5	5	5	5
272	5	5	5	5	5
273	5	5	5	5	5

Пример испытаний 3 (Испытания на гербицидное действие методом обработки листового покрова суходола)

Пластиковые рассадочные горшки площадью 120см<sup>2</sup> были наполнены почвой с суходольного

поля. Затем в горшки были засеяны семена куриного проса (Ec), горца перечного (Po), щирицы нежной (Am), мари белой (Ch) и сыти веерообразной (Ci) и накрыты слоем почвы. После этого растения выращивались в теплице в течение 2 недель. Затем сверху на поверхность всего листового покрова растениям с помощью малогабаритного опрыскивателя были нанесены смачивающиеся порошки, приготовленные в соответствии с примером выпускной формы 1 и разбавленные водой, в количестве 100л на 10а (10<sup>2</sup>га), что соответствовало 100г активного ингредиента на 10а (10<sup>2</sup>га). Затем растения были оставлены в теплице для дальнейшего выращивания, а оценка гербицидного действия производилась на 14-ый день после обработки в соответствии с нормами, определенными в таблице 6. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9

Соединение №	Гербицидное действие				
	Ec	Po	Am	Ch	Ci
1	5	5	5	5	5
2	5	5	5	5	5
23	5	5	5	5	5
37	5	5	5	5	5
38	5	5	5	5	5
60	5	5	5	5	5
61	5	5	5	5	5
62	5	5	5	5	5
77	5	5	5	5	5
95	5	5	5	5	5
98	5	5	5	5	5
99	5	5	5	5	5
100	5	5	5	5	5
102	4	5	5	5	5
104	4	5	5	4	5
105	5	5	5	5	5
106	5	5	5	5	5
107	5	5	5	5	5
108	5	5	5	5	5
112	5	5	5	5	5
135	5	5	5	5	5
136	5	5	5	5	5
137	4	5	5	5	5
138	5	5	5	5	5
144	5	5	5	5	5
145	4	5	5	4	5
146	4	5	5	5	5
147	4	5	5	5	5
148	4	5	5	5	5
149	4	5	5	5	5
150	4	5	5	5	5
151	4	5	5	5	5
152	5	5	5	5	5
156	4	5	5	4	5
160	5	5	5	5	5
161	5	5	5	5	5
162	5	5	5	5	5
171	4	5	5	5	5
208	5	5	5	5	5
209	5	5	5	5	5
228	5	5	5	5	5
229	5	5	5	5	5
244	5	5	5	5	5
245	5	5	5	5	5
246	5	5	5	5	5
272	5	5	5	5	5
279	5	5	5	5	5

Пример испытаний 4 (Испытания на избирательность к сельскохозяйственным культурам методом обработки почвы суходолом)

Пластиковые рассадочные горшки площадью 600см<sup>2</sup> были наполнены почвой с суходольного

поля. Затем в горшки были засеяны семена пшеницы (Tr), лисохвоста полевого (Al), горца перечного (Po), щирицы нежной (Am) и мари белой (Ch) и накрыты слоем почвы. На следующий день на поверхность почвы с помощью малогабаритного опрыскивателя равномерно были нанесены смачивающиеся порошки, содержащие заданные количества активных ингредиентов (аи, г/10 а), приготовленные в соответствии с примером выпускной формы 1 и разбавленные водой, в количестве 100л на 10а (10<sup>2</sup>га). Затем растения были помещены в теплицу для выращивания, а оценка гербицидного действия производилась на 21-ый день после нанесения в соответствии с нормами, определенными в таблице 6. Результаты, включая относящиеся к соединениям, взятым для сравнения, представлены в таблице 10.

Таблица 10

Соединение №	Доза г/10а	Гербицидное действие				Фитотоксичность Tr
		Al	Po	Am	Ch	
60	16	5	5	5	3	0
62	04	4	5	5	5	0
95	04	5	5	5	5	1
98	63	5	5	5	5	1
99	16	5	5	5	5	0
100	63	5	5	5	5	1
101	63	5	5	5	5	0
103	63	4	5	5	5	0
272	63	5	5	5	5	0
244	04	4	5	5	3	0
*1	16	5	5	5	5	3
*2	63	3	4	4	5	2
*3	63	1	4	4	5	1
*4	63	1	4	4	5	1

\*1 Соединение для сравнения А метил-2-хлор-6-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/карбонилбензоат (Соединение №55 по EPO481079)

\*2 Соединение для сравнения Б 2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/метилникотиновая кислота (Соединение №6 по W091/10653, Соединение №1 по DE4026079)

\*3 Соединение для сравнения В 7-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/-7-гидрокси-фура(3,4-б)пиридин-5/7Н/он (Соединение №175 по EPO161079)

\*4 Соединение для сравнения Г 2-/4,6-диметоксипиримидин-2-ил/карбонилникотинат (Соединение №176 по EPO481079)

Пример испытаний 5 (Испытания на избирательность к сельскохозяйственным культурам методом обработки листового покрова суходолом)

Пластиковые рассадочные горшки площадью 600см<sup>2</sup> были наполнены почвой с суходольного поля. Затем в горшки были засеяны семена пшеницы (Tr), лисохвоста полевого (Al), горца перечного (Po), щирицы нежной (Am) и мари белой (Ch), после чего растения выращивались в теплице в течение 2 недель. Затем сверху на поверхность всего листового покрова растений с помощью малогабаритного опрыскивателя были нанесены смачивающиеся порошки, содержащие заданные количества активных ингредиентов (аи, г/10 а), приготовленные в соответствии с примером выпускной формы 1 и разбавленные водой, в количестве

41

48130

42

стве 100л на 10а (10<sup>2</sup>га) Затем растения были помещены в теплицу для дальнейшего выращивания, а оценка гербицидного действия производилась на 14-ый день после обработки в соответствии с нормами, определенными в таблице 6. Результаты, включая относящиеся к соединениям, взятым для сравнения, представлены в таблице 11

Таблица 11

Соединение №	Доза г <sup>ак</sup> /10а	Гербицидное действие				Фитотоксичность Tr
		Al	Рo	Am	Ch	
98	63	5	5	5	5	0

99	63	5	5	5	4	0
105	04	5	5	5	4	0
106	04	5	5	5	4	0
272	25	5	5	5	5	0
244	04	5	5	4	3	0
*3	25	1	5	5	5	4
	63	1	4	5	4	3
*4	25	2	5	5	5	4
	63	1	4	5	5	3
*5	25	3	5	4	4	2

\*5 Соединение для сравнения Д этил-2-(α-циано-4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метилникотинат (Соединение №142 по EP0461079)

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71