



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57184 (13) C2

(51) 7 C07D213/79, A01N43/40

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

(54) 4-АМІНОПІКОЛІНАТИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ГЕРБІЦИДІВ

1

2

(21) 2002086755

(22) 12 01 2001

(24) 16 06 2003

(86) PCT/US01/01177, 12 01 2001

(31) 60/176,720

(32) 14 01 2000

(33) US

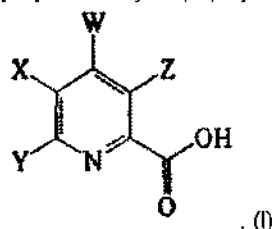
(46) 16 08 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Філдз Стефен Крейг, US, Александер Анита  
Ленора, US, Балко Террі Вільям, US, Б'єльк Леслі  
Енні, US, Бьюс Енн Марі, US, Кісе Рене Джоан,  
US, Крумел Карл Леопольд, US, Ло Вільям Чі-  
Леунг, US, Лоуе Крістіан Томас, US, Річбург Джон  
Сандерс, US, Руїз Джеймс Мелвін, US

(73) ДАУ АГРОСАЙЕНСІЗ ЛЛС, US

(56) US 3755338, A, 28 08 1973

(57) 1 Сполука формули I



де

X означає H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл-  
тію, арилокси, нітро або трифторметил,Y означає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію,  
арилокси, гетероарилокси або трифторметил,Z означає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію,  
арилокси або нітро, іW означає -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -N=CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або -  
NHN=CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

де

R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> незалежно означають H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>  
алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил, гетероарил, гідрокси,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, аміно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> карбалкокс-  
си, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілкарбаміл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub> триалкілсиліл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> діалкілфосфоніл, або  
R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, взяті разом з N, означають 5- або 6-членне  
насичене або ненасичене кільце, яке може містити  
додаткові O, S або N гетероатоми, іR<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> незалежно означають H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>  
алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил або гетероарил, або  
R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, взяті разом з =C, означають 5- або 6-  
членне насичене кільце, іприйнятні в сільському господарстві похідні карбо-  
нної кислоти за умови, що коли X означає H або  
Cl, тоді обидва Y і Z не є Cl, або коли обидва X і Z  
означають Cl, тоді Y не є Br

2 Сполука за п. 1, де

X означає H, галоген або трифторметил,

Y означає галоген, арилокси, гетероарилокси або  
трифторметил,

Z означає галоген, і

W означає -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

де

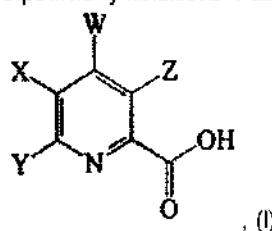
R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> незалежно означають H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>  
алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, взяті разом з N,  
означають 5- або 6-членне насичене кільце, яке  
може містити додаткові O або N гетероатоми, іприйнятні в сільському господарстві солі, складні  
ефіри або амідні карбонових кислот

3 Сполука за п. 1 або п. 2, де

X означає H або F,

Y означає F, Cl, Br або арилокси,

Z означає Cl, і

W означає -NH<sub>2</sub>4 Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Y означає  
феноксигрупу, заміщену галогеном або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл-  
ними групами у 3-положенні5 Гербіцидна композиція, що містить гербіцидно  
ефективну кількість 4-амінопіколінату формули I

де

X означає H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл-  
тію, арилокси, нітро або трифторметил,Y означає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію,  
арилокси, гетероарилокси або трифторметил,Z означає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію,  
арилокси або нітро, іW означає -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -N=CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або -  
NHN=CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

де

R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> незалежно означають H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>  
алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил, гетероарил, гідрокси,

(13) C2

(11) 57184

(19) UA

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, аміно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> карбалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілкарбаміл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> триалкілсиліл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> діалкілфосфоніл, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, взяті разом з N, означають 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце, яке може містити додаткові O, S або N гетероатоми, і R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> незалежно означають H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил або гетероарил, або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, взяті разом з =C, означають 5- або 6-членне насичене кільце, і прийнятні в сільському господарстві похідні карбонової кислоти за умови, що коли X означає Cl, тоді обидва Y і Z не є Cl, у суміші з прийнятним в сільському господарстві ад'ювантом або носієм

6 Гербіцидна композиція за п. 5, де X означає H, галоген або трифторметил, Y означає галоген, арилокси, гетероарилокси або трифторметил, Z означає галоген, і W означає -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> незалежно означають H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, взяті разом з N,

означають 5- або 6-членне насичене кільце, яке може містити додаткові O або N гетероатоми, і прийнятні в сільському господарстві солі, складні ефіри або амідні карбонової кислоти

7 Гербіцидна композиція за п. 5 або п. 6, де

X означає H або F,

Y означає F, Cl, Br або арилокси,

Z означає Cl, і

W означає -NH<sub>2</sub>

8 Гербіцидна композиція за будь-яким з пп. 5-7, де Y означає феноксигрупу, заміщену галогеном або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільними групами у 3-положенні

9 Гербіцидна композиція за п. 5, що містить 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонову кислоту або її прийнятну в сільському господарстві сіль, складний ефір або амід

10 Спосіб боротьби з небажаною рослинністю, який включає контактування рослинності чи місця її вирощування, або внесення у ґрунт для запобігання появи сходів рослинності гербіцидно-ефективної кількості гербіцидної композиції за будь-яким з пп. 5-9

Даний винахід відноситься до деяких нових 4-амінопіколінатів та їх похідних і до застосування даних сполук як гербіцидів

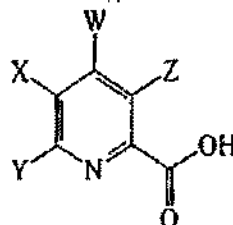
Ряд піколінових кислот і їх пестицидні властивості описані у даній області. Наприклад, у патенті США 3285925 описані похідні 4-аміно-3,5,6-трихлорпіколінової кислоти та їх застосування як регуляторів росту рослин і гербіцидів. У патенті США 3325272 описані похідні 4-аміно-3,5-дихлорпіколінової кислоти та їх застосування як регуляторів росту рослин. У патенті США 3317549 описані похідні 3,6-дихлорпіколінової кислоти та їх застосування як регуляторів росту рослин. У патенті США 3334108 описані хлоровані похідні дитіопіколінової кислоти та їх застосування як засобів для знищення паразитів (паразитицидів). У патенті США 3234229 описані 4-амінополіхлор-2-трихлорметилпіридини та їх застосування як гербіцидів. У публікації Applied and Environmental Microbiology, Vol 59, №7, липень 1993, стор. 2251-2256, 4-аміно-3,6-дихлорпіколінова кислота визначена як продукт анаеробного розкладу 4-аміно-3,5,6-трихлорпіколінової кислоти, комерційне доступного гербіциду піклорама.

Хоча піклорам рекомендований для боротьби з лісовою рослинністю й широколистяними бур'янами при ряді застосувань, його властивості не є ідеальними. Було б вельми бажано розробити споріднені сполуки, які є більш ефективними (сильнодіючими), більш селективними або такими, що володіють ширшим спектром гербіцидної активності, і/або мають поліпшені токсикологічні властивості, або властивості, поліпшені відносно навколишнього середовища.

У наш час встановлено, що деякі 4-амінопіколінові кислоти та їх похідні, які мають підібрані замісники у 3-, 5- і 6-положеннях, являють собою сильнодіючі гербіциди для боротьби з

широким спектром бур'янів з чудовою селективністю відносно сільськогосподарських культур. Крім того сполуки володіють чудовими токсикологічними або екологічними (що відноситься до навколишнього середовища) профілями.

Винахід включає сполуки формули I



де

X представляє H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію, арилокси, нітро або трифторметил,

Y представляє галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію, арилокси, гетероарилокси або трифторметил,

Z представляє галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію, арилокси або нітро, і

W представляє -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -N=CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або -NHN=CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>

де

R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> незалежно представляють H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил, гетероарил, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, аміно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> карбалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілкарбаміл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> триалкілсиліл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> діалкілфосфоніл, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, взяті разом з N, представляють 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце, яке може містити додаткові O, S або N гетероатоми, і

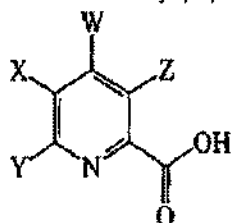
R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> незалежно представляють H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил або гетероарил, або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, взяті разом з =C, представляють

5- або 6-членне насичене кільце, і

по- сільськогосподарському прийнятні похідні карбонової кислоти за умови, що коли X представляє H або Cl, тоді обидва Y і Z не є Cl

Сполуки формули I, де X представляє H або F, де Y представляє F, Cl, Br або арилокси, де Z представляє Cl, і де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> представляють H, є незалежно переважними

Винахід включає гербіцидні композиції, що містять гербіцидно-ефективну кількість 4-амінопіколінаату формули I



I

де

X представляє H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтіо, арилокси, нітро або трифторметил,

Y представляє галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтіо, арилокси, гетероарилокси або трифторметил,

Z представляє галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтіо, арилокси або нітро, і

W представляє -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -N=CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або -NHN=CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

де

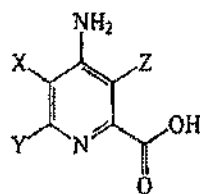
R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> незалежно представляють H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил, гетероарил, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, аміно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> карбалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілкарбаміл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> триалкілсиліл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> діалкілфосфоніл, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, взяті разом з N, представляють 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце, яке може містити додаткові O, S або N гетероатоми, і

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> незалежно представляють H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил або гетероарил, або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, взяті разом з =C, представляють 5- або 6-членне насичене кільце, і

по- сільськогосподарському прийнятні похідні карбонової кислоти за умови, що коли X представляє Cl, тоді обидва Y і Z не є Cl,

у суміші з по-сільськогосподарському прийнятним ад'ювантом або носієм Винахід також включає спосіб застосування сполук і композицій даного винаходу для винищування або пригнічення небажаної рослинності шляхом нанесення гербіцидної кількості сполуки на рослинність або на місце вирощання, а також на/у ґрунт перед появою сходів рослинності Застосування сполук для винищування або пригнічення лісових рослин та широколистяних бур'янів у трав'янистих сільськогосподарських культурах є переважним застосуванням і післясходової обробки сполуками небажаної рослинності є переважним способом застосування

Гербіцидні сполуки за даним винаходом являють собою похідні 4-амінопіколінових кислот



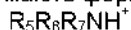
Дані сполуки характеризуються наявністю галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтіо, арилокси або нітро-замісників у 3-положенні, при цьому галоген є переважним, і хлор є найбільш переважним, наявністю водню, галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтіо, арилокси, нітро або трифторметильного замісників у 5-положенні, при цьому водень і фтор є переважними, і наявністю галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтіо, арилокси, гетероарилокси або трифторметильного замісників у 6-положенні, при цьому фтор, хлор, бром або арилокси є переважними Переважними арилоксигрупами у 6-положенні є 3-заміщені феноксигрупи, найбільш переважно феноксигрупи, заміщені галогеном або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкільними групами у 3-положенні

Аміногрупа у 4-положенні може бути незаміщеною або заміщеною одним або декількома такими замінниками, як C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, арил, гетероарил, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси або аміно Аміногрупа може бути додатково перетворена в амід, карбамат, сечовину, сульфонамід, силіламін, фосфорамідат, імін або піразон Такі похідні здатні розщеплюватися до аміну Незаміщена аміногрупа або аміногрупа, заміщена одним або декількома алкільними замінниками, є переважними

Передбачається, що карбонові кислоти формули I є сполуками, які дійсно знищують або пригнічують небажану рослинність і звичайно є переважними Аналоги даних сполук, в яких кислотна або амінна група піколінової кислоти перетворена з утворенням спорідненого замінника, який може трансформуватися у рослині або навколишньому середовищі до кислотної групи, володіють по суті такою ж гербіцидною дією та включені в об'єм винаходу Таким чином «по-сільськогосподарському прийнятне похідне», коли даний термін використовується для опису функціональності карбонової кислоти у 2-положенні, визначається у вигляді будь-якої солі, складного ефіру, ацилгідрозиду, імідату, поімідату, амідину, амиду, ортоєфіру, ацилціаніду, ацилгалогеніду, складного тоефіру, складного тіонового ефіру, дітіолового складного ефіру, нітрилу або будь-якого іншого кислотного похідного, добре відомого у даній області, яке (а) по суті не впливає негативним чином на гербіцидну активність активного інгредієнта, тобто 4-амінопіколінової кислоти, і (б) гідролізується або може гідролізуватися у рослині або ґрунті до піколінової кислоти формули I, яка, в залежності від pH, знаходиться у дисоційованій або недисоційованій формі Таким самим чином, «по-сільськогосподарському прийнятне похідне», при використанні для опису функціональності аміну у 4-положенні, визначається як будь-яка сіль, силіламін, фосфориламін, фосфінімін, фосфорамідат, сульфонамід, сульфінімін, сульфоксимін, аміналь, полуаміналь, амід, тіоамід, карбамат, тіокарбамат, амідин, сечовина, імін,

нітро, нітросо, азид або будь-яке інше азотвмісне похідне, добре відоме у даній області, яке (а) по суті не впливає негативним чином на гербіцидну активність активного інгредієнта, тобто 4-амінопіколінової кислоти, і (b) гідролізується або може гідролізуватися у рослинах або ґрунті до вільного аміну формули I. N-оксиди, які також здатні розщеплюватися до вихідного піридину формули I, також попадають в об'єм даного винаходу.

Відповідні солі включають ті, які одержані з лужних або лужноземельних металів і одержані з аміаку та амінів. Переважні катіони включають катіони натрію, калію, магнію та амінієві катіони, що мають формулу



де кожний з  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  незалежно представляє водень або  $C_1$ - $C_{12}$  алкіл,  $C_3$ - $C_{12}$  алкеніл або,  $C_3$ - $C_{12}$  алкініл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома гідрокси,  $C_1$ - $C_4$  алкокси,  $C_1$ - $C_4$  алкілтіо або фенільною групами, за умови, що  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  сумісні стерично. Додатково, будь-які два з  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_7$  разом можуть представляти аліфатичний дифункційний фрагмент, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю та до двох атомів кисню або сірки. Солі сполук формули I можна одержувати обробкою сполук формули I гідроксидом металу, таким як гідроксид натрію, або аміном, таким як аміак, триметиламін, діетаноламін, 2-метилпропіламін, бісаламін, 2-бутоксietiламін, морфолін, циклододециламін або бензиламін. Солі амінів часто являють собою переважні форми сполук формули I, оскільки вони розчинні у воді і можуть застосовуватися для одержання бажаних гербіцидних композицій на водній основі.

Відповідні складні ефіри включають одержані з  $C_1$ - $C_{12}$  алкілових,  $C_3$ - $C_{12}$  алкенілових або  $C_3$ - $C_{12}$  алкінілових спиртів, таких як метанол, ізопропанол, бутанол, 2-етилгексанол, бутоксиетанол, метоксипропанол, аліловий спирт, пропарпильовий спирт або циклогексанол. Складні ефіри можуть бути одержані конденсацією піколінової кислоти зі спиртом з використанням будь-якого числа активуючих агентів, таких як ті, що використовують для пептидних конденсацій, такі як дициклогексилкарбодіімід (DCC) або карбонілдїмідазол (CDI), взаємодією відповідного хлорангідриду піколінової кислоти формули I з відповідним спиртом або взаємодією відповідної піколінової кислоти формули I з відповідним спиртом у присутності кислотного каталізатора. Відповідні амідні включають ті, що одержані з аміаку або з  $C_1$ - $C_{12}$  алкіл,  $C_3$ - $C_{12}$  алкеніл або  $C_3$ - $C_{12}$  алкініл моно- або дизаміщених амінів, таких як, але не обмежуючись ними, диметиламін, діетаноламін, 2-метилпропіламін, бісаламін, 2-бутоксietiламін, циклододециламін, бензиламін або циклічних або ароматичних амінів, що мають або не мають додаткові гетероатомні, такі як, але не обмежуючись ними, азиридин, азеїдин, піролідін, пірол, імідазол, тетразол або морфолін. Амідні можуть бути одержані взаємодією відповідного хлорангідриду піколінової кислоти, змішаного ангідриду або карбонового складного ефіру формули I з аміаком або відповідним аміном.

Терміни «алкіл», «алкеніл» або «алкініл», а та-

кож терміни-похідні, такі як «алкокси», «ацил», «алкілтіо» та «алкілсульфоніл», як це використано у даному винаході, включають в свій об'єм лінійні, розгалужені і циклічні фрагменти. Якщо спеціально не вказано інше, кожний з них може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з, але не обмежуючись ними, галогену, гідрокси, алкокси, алкілтіо,  $C_1$ - $C_6$  ацилу, формілу, ціано, арилокси або арилу, за умови, що замісники стерично сумісні та задовольняють правилам хімічного зв'язування і енергетичного напруження. Мається на увазі те, що терміни «алкеніл» і «алкініл» включають один або декілька ненасичених зв'язків.

Термін «арил», так само як і похідні терміни, такі як «арилокси», відноситься до фенільної або нафтильної групи. Термін «гетероарил», так само як і похідні терміни, такі як «гетероарилокси», відноситься до 5- або 6-членного ароматичного кільця, що містить один або декілька гетероатомів, а саме N, O або S, такі гетероароматичні кільця можуть бути сконденсованими з іншими ароматичними системами. Арильні або гетероарильні замісники можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, гідрокси, нітро, ціано, арилокси, формілу,  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_2$ - $C_6$  алкенілу,  $C_2$ - $C_6$  алкінілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, галогенованого  $C_1$ - $C_6$  алкілу, галогенованого  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  ацилу,  $C_1$ - $C_6$  алкілтіо,  $C_1$ - $C_6$  алкілсульфінілу,  $C_1$ - $C_6$  алкілсульфонілу, арилу,  $C_1$ - $C_6$  ОС (O) алкілу,  $C_1$ - $C_6$  NHC (O) алкілу, C (O) OH,  $C_1$ - $C_6$  C (O) O алкілу, C (O) NH<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_6$  C (O) NH алкілу або  $C_1$ - $C_6$  C (O) N (алкіл)<sub>2</sub>, за умови, що замісники стерично сумісні та задовольняють правилам хімічного зв'язування і енергетичного напруження.

Якщо спеціально не обмежено інше, термін галоген включає фтор, хлор, бром і йод.

Сполуки формули I можуть бути одержані з використанням добре відомих хімічних способів. Необхідні вихідні речовини є комерційно доступними або легко синтезованими з використанням стандартних методик.

Загалом, для одержання відповідних піколінатів можна використовувати відновлення N-оксидів піколінатів. Електролітичне дегалогенування 5-галогенованих піколінатів можна використовувати для одержання 5-N (незаміщених) піколінатів, а гідроліз піридинів, заміщених у 2-положенні нітрилами, амідами, складними ефірами та іншими функціональними групами, що гідролізуються, можна використовувати для одержання цільових піколінатів.

Амінопохідні - 4-N-амід, карбамат, сечовина, сульфонамід, силламін і фосфорамідат, можуть бути одержані реакцією вільного аміносполучення, наприклад, з відповідним галогенангідридом кислоти, хлорформіатом, карбамілхлоридом, сульфонілхлоридом, силілхлоридом або хлорфосфатом. Імін або гідразон можуть бути одержані взаємодією вільного аміну або гідразину з відповідним альдегідом або кетоном.

6-Бром-аналоги можуть бути одержані відновленням декількох ключових проміжних сполук, наприклад, відповідних 6-бром-4-азидо, 6-бром-4-нітро та аналогів N-оксиду 6-бром-4-нітропіридину.

Такі проміжні сполуки, в свою чергу, можуть бути одержані або нуклеофільним заміщенням 6-бром-4-галоген-аналогів  $\text{NaN}_3$  або електрофільним нитруванням відповідних 6-бромпіридин-N-оксидів. Альтернативно, такі аналоги можуть бути одержані безпосереднім амінуванням відповідних 4,6-дибром-аналогів.

6-Фтор-аналоги можуть бути одержані безпосереднім амінуванням відповідних 4,6-дифтор-аналогів.

3- і 5-алкокси- та арилокси-аналоги можуть бути одержані відновленням відповідних 4-азидопохідних, які, в свою чергу, можуть бути одержані заміщенням відповідних 4-бромпіридинів  $\text{NaN}_3$ . Необхідні 3- і 5-алкокси-4-бромпіридини можуть бути одержані відповідно до літературних способів.

6-Алкокси-, алкілтіо-, арилокси- і гетероарилокси-аналоги можуть бути одержані нуклеофільним заміщенням відповідного 6-галогенпіридину з використанням алкоксиду, тіоалкоксиду, арилоксиду або гетероарилоксиду.

3- і 5-алкілтіо-аналоги можуть бути одержані літійуванням відповідних хлорпіридинів при низькій температурі та подальшою обробкою алкілдісульфідами і діоксидом вуглецю. Реакція одержаних піколінових кислот з гідроксидом амонію давала цільові продукти.

6-Ціано-аналоги можуть бути одержані амінуванням відповідного 4-галоген-6-ціанопіколінату. 4-галоген-6-ціанопіколінати можуть бути одержані дією триметилсилілціаніду ( $\text{TMSCN}$ ) на відповідний піридин-N-оксид, який може бути одержаний окисленням відповідного піридину перекисом водню.

3- і 5-ціано-аналоги можуть бути одержані дією  $\text{KCN}$  на відповідний фторпіридин за високої температури. 3- і 5-фтор-, бром-, йод- та нітро-аналоги можуть бути одержані електрофільною реакцією незаміщеного попередника з позитивним галогеном або нітро-джерелами, такими як газоподібний фтор, бром, йод і димляча азотна кислота, відповідно.

6-Трифторметильні аналоги можуть бути одержані амінуванням легко доступного метил трифторметилпіколінату (окислювальне галогенування у 4-положення з подальшим заміщенням еквівалентом аміаку або аміну) з подальшим хлоруванням 3- і 5-положень.

3- і 5-трифторметильні аналоги можуть бути одержані стандартними методиками, відомими фахівцям у даній області, виходячи з відомих сполук - 2-фтор-3-хлор-5-трифторметилпіридину і 2,5-дихлор-3-трифторметилпіридину.

Заміщені 4-аміно-аналоги можуть бути одержані взаємодією відповідного 4-галогенпіридин-2-карбоксилату або будь-якого іншого здатного до заміщення 4-замісника з заміщеним аміном.

Сполуки формули I, одержані будь-яким з цих способів, можуть бути виділені звичайними способами. Звичайно, реакційну суміш підкисляють водною кислотою, такою як соляна кислота, і екстрагують органічним розчинником, таким як етилацетат або дихлорметан. Органічний розчинник та інші летючі компоненти можуть бути видалені відгонкою або упарюванням з одержанням

цільової сполуки формули I, яка може бути очищена стандартними методами, такими як перекристалізація або хроматографія.

Було встановлено, що сполуки формули I корисні як передсходові та післясходові гербіциди, їх можна використовувати при неселективних (вищих) рівнях нанесення для боротьби з широким спектром рослинності на даній площі або при нижчих рівнях застосування для селективної боротьби з небажаною рослинністю. Площі для застосування включають вигони і пасовищні землі, узбіччя доріг і розділяючі смуги доріг, посіви сільськогосподарських культур, таких як кукурудза, рис та злакові. Загалом є переважним застосування сполуки для боротьби з широким спектром широколистяних бур'янів, включаючи, серед іншого, різновиди щавлю (*Rumex* spp), будяк польовий (*Cirsium arvense*), різновиди щириці (*Amaranthus* spp), різновиди касії (*Cassia* spp), різновиди молочаю (*Euphorbia* spp), різновиди амброзії (*Ambrosia* spp), різновиди грудинки (*Sida* spp), в'юнок польовий (*Convolvulus arvensis*) та різновиди волошки (*Centaurea* spp). Особливо вказується на застосування сполук для боротьби з небажаною рослинністю на трав'янистих площах. Хоча кожна з сполук 4-амінопіколінату, що охоплюється формулою I, включена в об'єм винаходу, рівень гербіцидної активності, селективності до культур і одержаний спектр контролю бур'янів змінюються в залежності від присутнього замінника. Відповідна сполука для будь-якого конкретного гербіцидного застосування може бути ідентифікована з використанням наведеної у даному описі інформації та звичайного тестування.

Термін «гербіцид» використовується у даному описі для позначення активного інгредієнта, який знищує, пригнічує або яким-небудь іншим чином негативно модифікує ріст рослин. Гербіцидно-ефективна або пригнічуюча рослини кількість являє собою кількість активного інгредієнта, яка викликає негативно модифікуючу дію та включає відхилення від природного розвитку, знищення, регулювання, десикацію (висушування), ретардну (що сповільнює ріст) дію і тому подібне. Терміни «рослини» і «рослинність» включають насіння, оброблене речовинами, що сприяють проростанню, проросту розсади та сталу рослинність.

Гербіцидна активність виявляється сполуками даного винаходу у тому випадку, коли їх безпосередньо наносять на рослину або на область вирощування рослини на будь-якій стадії росту або перед посадкою або проростанням. Дія, що спостерігається, залежить від виду рослин, які контролюються, стадії росту рослини, параметрів розведення, що використовуються, і розміру краплі, яка розбризкується, розміру часток твердих компонентів, умов навколишнього середовища під час застосування конкретної сполуки, що використовується, конкретних допоміжних речовин та носіїв, які використовуються, типу ґрунту і тому подібного, а також від кількості хімікату, що застосовується. Ці та інші чинники можна регулювати, як відомо у даній області, для промотування неселективної або селективної гербіцидної дії. Звичайно переважним є післясходове застосування сполук формули I на відносно незрілій небажа-

ній рослинності для досягнення максимального контролю бур'янів

Для післясходового застосування звичайно використовується норма обробки від 1 до 500 г/га, для передпосівних обробок звичайно використовують норми застосування від 10 до 1000 г/га. Позначені більш високі норми витрат звичайно приводять до неселективного пригнічення великої кількості небажаної рослинності. Більш низькі норми витрат звичайно приводять до селективного контролю і можуть використовуватися у місці вирощування сільськогосподарських культур

Гербіцидні сполуки за даним винаходом часто найкращим чином застосовують у поєднанні з одним або декількома іншими гербіцидами для досягнення пригнічення широкого ряду небажаної рослинності. При використанні у поєднанні з іншими гербіцидами сполуки, що заявляються у даному описі, можуть бути введені до складу разом з іншим гербіцидом або гербіцидами, змішані у резервуарі з іншим гербіцидом або гербіцидами чи застосовуватися послідовно з іншим гербіцидом або гербіцидами. Деякі з гербіцидів, які можна використовувати у поєднанні з сполуками за даним винаходом, включають сульфонаміди, такі як метосулам, флуметосулам, клорансулам-метил, диклосулам і флорасулам, сульфонсечовини, такі як хлоримурон, нікосульфурон і метосульфурон, імідазоліони, такі як імазаквін, імазапік, імазетапір і імазамокс, феноксіалканові кислоти, такі як 2,4-Д і МСРА, придинілоксютові кислоти, такі як триклопір і флуроксіпір, карбонові кислоти, такі як клопіралід і дикамба, динітроаніліни, такі як трифлуралін і пендиметалін, хлорацетаніліди, такі як алахлор, ацетохлор і метолахлор та інші звичайні гербіциди, включаючи ацифлуорфен, бентазон, кломазон, фуміклолак, флуометурон, фомезафен, лактофен, лінурон, ізопротурон і метрибузин. Особливо переважними є комбінації з флорасуламом, 2,4-Д та флуроксіпіром, які проти деяких видів бур'янів можуть дійсно виявляти синергізм. Синергічна реакція у відповідь також може бути одержана при змішуванні сполук за даним винаходом з інгібіторами транспорту ауксину, такими як дифлуфензопір і хлорфлуренон. Гербіцидні сполуки за даним винаходом можна, крім того, використовувати у поєднанні з гліфосатом і глүфосинатом на гліфосат-толерантних або глүфосинат-толерантних культурах. Звичайно переважним є застосування сполук винаходу у комбінації з гербіцидами, які є селективними для культури, що обробляється, і які доповнюють спектр бур'янів, що пригнічуються даними сполуками при нормах обробки, які використовуються. Крім того, звичайно переважним є одночасне застосування сполук винаходу та інших доповнюючих гербіцидів, або у вигляді комбінованого складу, або у вигляді резервуарної суміші.

Сполуки даного винаходу звичайно можна використовувати у поєднанні з добре відомими гербіцидними захисними засобами, такими як клоквінтоцет, фурипазол, дихлормід, беноксакор, мефенпір-етил, фенклоразол-етил, флуразол і флуксофеніл, для посилення їх селективності. Додатково вони можуть використовуватися для боротьби з небажаною рослинністю у багатьох

сільськогосподарських культурах, яким була надана толерантність або резистентність до цих або інших гербіцидів за допомогою генетичного маніпулювання або мутації і селекції. Наприклад, можна обробляти кукурудзу, пшеницю, рис, сою, цукровий буряк, бавовну, рапс та інші сільськогосподарські культури, яким була надана толерантність або резистентність до сполук, які є інгібіторами ацетолактатсинтази у чутливих рослин. Також можна обробляти толерантні до гліфосату і глүфосинату сільськогосподарські культури, або окремо, або в поєднанні з вказаними гербіцидами. Деяким культурам (наприклад, бавовні) може бути надана толерантність до ауксинових гербіцидів, таких як 2,4-дихлорфеноксіютова кислота. Дані гербіциди можна використовувати для обробки таких резистентних сільськогосподарських культур або інших толерантних до ауксину сільськогосподарських культур.

Хоча можливе безпосереднє застосування 4-амінопіколінальних сполук формули I як гербіцидів, переважним є їх застосування у суміші, що містить гербіцидно ефективну кількість сполуки разом, принаймні, з одним по-сільськогосподарському прийнятним ад'ювантом або носієм. Відповідні ад'юванти або носії не повинні бути фототоксичними відносно цінних сільськогосподарських культур, особливо у концентраціях, що використовуються при застосуванні композицій для селективної боротьби з бур'янами у присутності сільськогосподарських культур, і не повинні хімічно взаємодіяти з сполуками формули I або іншими інгредієнтами композицій. Такі суміші можуть бути розроблені для безпосереднього нанесення на бур'яни або місце їх вирощування або можуть являти собою концентрати або склади, які нормальним чином розводять додатковими носіями та ад'ювантами перед застосуванням. Вони можуть бути твердими, такими, наприклад, як дуети, гранули, вододисперговані гранули або змочувані порошки, або рідинами, такими наприклад як концентрати, що емульгуються, розчини, емульсії або суспензії.

Відповідні сільськогосподарські ад'юванти і носії, які можна використовувати при одержанні гербіцидних сумішей за винаходом, добре відомі фахівцям у даній області.

Рідкі носії, які можна використовувати, включають воду, толуол, ксилол, петролейний ефір, рослинну олію, ацетон, метилетилкетон, циклогексаном, трихлоретилен, перхлоретилен, етилацетат, амілацетат, бутилацетат, монометилловий ефір пропіленгліколю і монометилловий ефір діетиленгліколю, метанол, етанол, ізопропанол, аміловий спирт, етиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин і тому подібні. Звичайно для розбавлення концентратів переважною є вода.

Відповідні тверді носії включають тапек, пірофілтову глину, діоксид кремнію, атапульговану глину, каолінову глину, кізельгур, крейду, діатомову землю, вапно, карбонат кальцію, бентонітову глину, Фуллерову землю, лушпиння бавовняного насіння, пшеничне борошно, соєве борошно, пемзу, деревне борошно, борошно з шкаралупи волоського горіха, лігнін і тому подібне.

Звичайно є бажаним включення до композицій за даним винаходом одного або декількох повер-

хово-активних агентів. Такі поверхово-активні агенти випдно використовуються як у твердих, так і у рідких композиціях, особливо у розроблених для розбавлення носієм перед застосуванням. Поверхово-активні агенти можуть бути аніонними, катіонними або неіонними за своїм характером і можуть використовуватися як емульгуючі агенти, змочувальні агенти, суспензуючі агенти або в інших цілях.

Типові поверхово-активні агенти включають солі алкілсульфатів, такі як лаурилсульфатдіетанол амонію, алкіларилсульфонатні солі, такі як додецилбензолсульфонат кальцію, продукти приєднання алкілфенол-алкіленоксид, такі як нонілфенол- $C_{18}$ -етоксилат, продукти приєднання спирт-алкіленоксид, такі як тридециловий спирт- $C_{18}$ -етоксилат, мила, такі як стеарат натрію, алкілнафталінсульфонатні солі, такі як дибутилнафталінсульфонат натрію, діалкілові складні ефіри сульфосукцинатних солей, такі як ди(2-етилгексил)сульфосукцинат натрію, складні ефіри сорбіту, такі як сорбітолеат, четвертинні аміни, такі як хлорид лаурилтриметиламонію, поліетиленгліколеві ефіри жирних кислот, такі як поліетиленглікольстеарат, блок-сополімери етиленоксиду і пропіленоксиду, та солі моно- і діалкілфосфатних складних ефірів.

Інші ад'юванти, що звичайно застосовуються у сільськогосподарських композиціях, включають агенти сумісності, протисипіючі агенти, комплексоутворювальні агенти, нейтралізуючі агенти та буфери, інгібітори корозії, барвники, віддушки, спредери, розподіляючі агенти, агенти прилипання (адгезії), диспергуючі агенти, загусники, агенти, що знижують температуру замерзання, протимікробні агенти і тому подібні. Композиції також можуть містити інші сумісні компоненти, наприклад, інші гербіциди, регулятори росту рослин, фунгіциди, інсектициди і тому подібне й можуть бути одержані у вигляді складу з рідкими добривами або твердими сипучими добривами-носіями, такими як нітрат амонію, сечовина і тому подібне.

Концентрація активних інгредієнтів у гербіцидних композиціях за даним винаходом звичайно складає від 0,001 до 98 процентів по вазі. Часто використовуються концентрації від 0,01 до 90 процентів по вазі. У композиціях, розроблених для застосування як концентратів, активний інгредієнт звичайно присутній у концентрації від 5 до 98 вагових процентів, переважно від 10 до 90 вагових процентів. Такі композиції перед застосуванням звичайно розбавляють інертним носієм, таким як вода. Розбавлені композиції, які звичайно наносяться на бур'яни або на місце виростання бур'янів, звичайно містять від 0,0001 до 1 вагового проценту активного інгредієнта і переважно містять від 0,001 до 0,05 вагових процентів.

Дані композиції можна наносити на бур'яни або місця їх виростання з використанням звичайних наземних або повітряних пристосувань для посилення, розпилювачів і пристосувань для нанесення гранул, за допомогою додання до води для поливу та іншими звичайними засобами, відомими фахівцям у даній області.

Наступні приклади представлені для ілюстрації різних аспектів даного винаходу і їх не треба

розглядати як обмеження формули винаходу.

#### Приклади

1 Одержання 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 1)

У 3-літрову (л) хімічну склянку додавали 2000 грамів (г) гарячої води, 115,1г 50-процентного по вазі NaOH і 200г вологої 4-аміно-3,5,6-трихлорпіридин-2-карбонової кислоти (79,4 проценти). Розчин перемішували протягом 30 хвилин (хв), фільтрували через паперовий фільтр і переносили до 5-л подаючого/рециркуляційного резервуару. Даний розчин важив 2315г і містив 6,8 проценти 4-аміно-3,5,6-трихлорпіридин-2-карбонової кислоти. Завантажувальний розчин рециркулював зі швидкістю приблизно 9,46л/хв при температурі 30°C через єдину (неподілену) електрохімічну комірку, що має анод Hastelloy C і суцільнорешітчастий срібний сітчастий растровий катод. Після нормальної анодизації при +0,7 вольт (В), полярність комірки змінювали і починали електроліз. Робочий потенціал катода контролювали від -1,1 до -1,4 В відносно Ag/AgCl (3,0 M CL) електрода порівняння. При рециркулюванні завантажувального розчину до рециркуляційного резервуару повільно подавали насосом 50-процентний NaOH для підтримки концентрації NaOH при 1,5-2,0 процентному надлишку. Приблизно через 15 годин (година) електроліз закінчували і витікаючий з комірки стік фільтрували через паперовий фільтр. Розчин нейтралізували концентрованою HCl і концентрували до приблизно 750г сирого концентрату. Концентрат нагрівали до 85°C при перемішуванні і pH доводили до значення менше 1 концентрованою HCl протягом 30 хвилин. Одержану суспензію охолоджували до температури навколишнього середовища і фільтрували. Осад на фільтрі промивали порціями води 3x200мллітрів (мл) і сушили у вакуумі при 80°C. Висушений продукт, 118,1г являв собою за даними аналізу цільовий продукт з чистотою 90,6 проценти, газова хроматографія (ГХ) показала наявність приблизно 4 процентів 4-аміно-3,5,6-трихлорпіридин-2-карбонової кислоти, що залишається як домішок. Очищений зразок 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти мав температуру плавлення (т пл.) 185-187°C (розкл.),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,9 (ушир, 1H), 7,0 (ушир м, 2H), 6,8 (с, 1H),  $^{13}\text{C}$  ЯМР { $^1\text{H}$ } ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165,4 (1C), 153,4 (1C), 149,5 (1C), 147,7 (1C), 111,0 (1C), 108,1 (1C).

2 Одержання 2-етилгексил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (Сполука 2)

До розчину 2-етилгексанолу (10мл) і сірчаної кислоти (1мл) додавали 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонову кислоту (0,0097моль, 2,0г). Після нагрівання реакційної суміші при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі реакційну суміш охолоджували, виливали у воду (75мл) і екстрагували етилацетатом (75мл). Органічну фазу промивали бікарбонатом натрію (75мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Одержану тверду речовину перекристалізовували з дихлорметану та гексану і фільтрували, одержуючи 2-етилгексил

4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (0,0074моль, 2,36г) у вигляді кристалічної твердої речовини (т пл. 55°C).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,9 (7H, м), 1,3 (7H, м), 1,7 (1H, м), 4,3

(2H, д), 5,1 (2H, ушир с), 6,7 (H, с)

Наступні ефіри 4-аміно-3,5,6-трихлорпіридин-2-карбонової кислоти одержували відповідно до методики прикладу 2

метил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Сполука 3), т пл 134-135°C

етил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Сполука 4), т пл 98-99°C

н-пропіл 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Сполука 5), т пл 94-95°C

ізопропіл 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Сполука 6), т пл 114-115°C

н-бутил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Сполука 7), т пл 78-79°C

н-пентил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Сполука 8), т пл 71-73°C

н-гексил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Сполука 9), т пл 65-66°C

бутоксіетил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Сполука 10), т пл 64-7°C у вигляді моногідрату

3 Одержання 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксаміду (Сполука 11)

У 250мл 3-горлу круглодонну колбу, обладнану механічною мішалкою, додавали метил 750 (10,0г, 45моль) і 28% водн.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (35мл) при 0°C. Суспензію інтенсивно перемішували протягом 24 годин, при поступовому нагріванні до 25°C. Суспензію фільтрували з відсмоктуванням у вакуумі і осад на фільтрі промивали на фільтрі холодною водою (2x100 мл). Після сушки на повітрі на фільтрі збирали аналітичне чистий білий твердий продукт, одержуючи 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксамід 11 (8,58г, 92% вихід), т пл 240-241°C

4 Одержання метил N-ацетил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (Сполука 12) та N,N-діацетил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (Сполука 13)

Розчин оцтового ангідриду (75мл) і метил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (0,00904моль, 2,0г) перемішували і нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчин охолоджували, концентрували, вміщували в етилацетат (100мл) і промивали водою (100мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Розчин очищали хроматографією на силікагелі. Попереду йдуча пляма була виділена, даючи жовту олію, ідентифіковану як діацетилований 4-амід -Сполука 13 (0,0023моль, 0,700г)  $^1\text{H}$  ЯМР 2,2 (6H, с), 3,9 (3H, с), 7,3 (1H, с). Друга пляма давала жовту тверду речовину, ідентифіковану як моноацетилований 4-амід -Сполука 12 (0,0035моль, 0,920г), т пл 102-103°C

5 Одержання 4-аміно-6-бром-3-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 14)

А N-оксид метил 6-бром-3-хлорпіридин-2-карбоксилату

До розчину метил 6-бром-3-хлорпіридин-2-карбоксилату (0,13моль, 32,1г) у трифтороцтовій кислоті (75мл) і трифтороцтовому ангідриді (40мл) обережно додавали 50%-ний перекис водню (0,17моль, 13г). Екзотермічна реакція приводила до кипіння зі зворотним холодильником. Після перемішування протягом 30 хвилин, розчин виливали у суміш льоду і 10-процентного бісульфиту на-

трію (150мл). Одержану тверду речовину збирали і сушили у вакуумі, одержуючи білу тверду речовину (0,08моль, 21,4г)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,1 (3H, с), 7,3 (1H, д), 7,7 (1H, д)

В N-оксид метил 6-бром-3-хлор-4-нітропіридин-2-карбоксилату

До розчину димлячої азотної кислоти (10мл) і димлячої сірчаної кислоти (10мл) додавали N-оксид метил 6-бром-3-хлорпіридин-2-карбоксилату і реакційну суміш нагрівали при 70°C на масляній бані протягом 4 годин. Суміш виливали на льодяну воду (100мл) і екстрагували етилацетатом (3x75мл) та здійснювали зворотну промивку об'єднаних екстрактів насиченим розчином солі, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Темну олію хроматографували на діоксиді кремнію у суміші 4:1 EtOAc/гексан, одержуючи N-оксид метил 6-бром-3-хлор-4-нітропіридин-2-карбоксилату (0,007моль, 2,2г)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,1 (3H, с), 8,4 (1H, с)

С Метил 4-аміно-6-бром-3-хлорпіридин-2-карбоксилат

До розчину тетрахлориду титану (0,015моль, 2,8г) у тетрагідрофурані (50мл) додавали літійалюмінійгидрид (0,0175моль, 0,7г). Чорну суспензію перемішували 15хв перед доданням N-оксиду метил 6-бром-3-хлор-4-нітропіридин-2-карбоксилату (0,007моль, 2,3г) у ТГФ (25мл). Розчин перемішували 1 годину перед виливанням у суміш 1:1  $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$  та фільтруванням. Фільтрат екстрагували EtOAc (2x75мл). Органічну фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Червону тверду речовину хроматографували на діоксиді кремнію у суміші 4:1 EtOAc/гексан, одержуючи метил 4-аміно-6-бром-3-хлорпіридин-2-карбоксилат (0,003моль, 0,8г), т пл 194-5°C  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,95 (3H, с), 5,3 (2H, ушир с), 6,9 (1H, с)

Д 4-Аміно-6-бром-3-хлорпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 14)

До метил 4-аміно-6-бром-3-хлорпіридин-2-карбоксилату (200мг, 0,8моль) у 10мл метанолу додавали надлишок 2N NaOH (10мл). Суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища і потім упарювали досуха у вакуумі. Залишок розчиняли у воді та діетиловому ефірі. Після розділення фаз водний шар підкисляли 1N HCl до pH=2. Водний шар упарювали досуха і залишок розчиняли у 50мл метанолу та фільтрували. Фільтрат упарювали при зниженому тиску і залишок розтирали з 5-процентним діетиловим ефіром у петролейному ефірі, одержуючи 70мг 4-аміно-6-бром-3-хлорпіридин-2-карбонової кислоти, т пл 182-183°C

Е Одержання метил 4-аміно-3-хлор-6-фторпіридин-2-карбоксилату (Сполука 15)

А Метил 3-хлор-4,6-дифторпіридин-2-карбоксилат

До розчину метил 3,4,6-трихлорпіридин-2-карбоксилату (0,010моль, 2,4г) у ДМСО (10мл) додавали фторид цезію (0,038моль, 3,8г) і суспензію нагрівали протягом 2 годин при 100°C. Реакційну суміш розчиняли у розбавленій HCl та екстрагували етилацетатом (EtOAc). Органічний шар обробляли (триметилсиліл)діазометаном ( $\text{TMSCHN}_2$ ) для переетерифікації та гідролізу складного ефіру. Суміш концентрували і одержу-



ний залишок хроматографували на діоксиді кремнію з використанням 10-процентного EtOAc/гексану, одержуючи метил 3-хлор-4,6-дифторпіридин-2-карбоксилат (0,0072моль, 1,5г)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,00 (3H, c), 6,95-6,90 (1H, m)  $^{19}\text{F}$ ЯМР  $\{^1\text{H}\}$   $\delta$  -65,0 (д, J = 17Гц), 95,8 (д, J=17Гц)

В Метил 4-аміно-3-хлор-6-фторпіридин-2-карбоксилат (Сполука 15)

Азид натрію (0,0086моль, 0,60г) додавали до розчину метил 3-хлор-4,6-дифторпіридин-2-карбоксилату (0,0072моль, 1,5г) у 15мл диметилформаміду (ДМФ). Розчин перемішували 10хв при температурі навколишнього середовища перед виливанням у 350мл води та екстрагуванням водної суміші з використанням EtOAc (2x100мл). Органічну фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і потім обробляли надлишком  $\text{NaBH}_4$  протягом 30 хвилин. Надлишок  $\text{NaBH}_4$  гасили водним EtOH і суміш розбавляли водою (200мл). Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc (2x200мл). Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували, одержуючи не зовсім білий порошок, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи метил 4-аміно-3-хлор-6-фторпіридин-2-карбоксилат (0,0059моль, 1,2г)  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  3,95 (3H, c), 5,2-5,1 (2H, ушир c), 6,36 (1H, c)  $^{19}\text{F}$ ЯМР  $\{^1\text{H}\}$   $\delta$  -72,7

7 Одержання 4-аміно-3,5-дифтор-6-бромпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 16)

А Одержання 4-аміно-3,5,6-трифтор-2-ціанопіридину

До розчину 3,4,5,6-тетрафтор-2-ціанопіридину у ДМФ (75мл) при 0°C повільно додавали концентрований гідроксид амонію (15мл). Реакційну суміш перемішували додатково протягом 15 хвилин і розчин розбавляли водою (150мл). Тверду речовину збирали і сушили на повітрі, одержуючи 4-аміно-3,5,6-трифтор-2-ціанопіридин (25,5г, 0,16моль, 92%), т.пл. 291-3°C

8 Одержання метил 4-аміно-6-бром-3,5-дифторпіридин-2-карбоксилату (Сполука 16)

Розчин 4-аміно-3,5,6-трифтор-2-ціанопіридину (19г, 0,12моль) у тридцятипроцентному бромистому водні в оцтовій кислоті (150мл) вміщували в апарат Парра і нагрівали при 110°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (300мл) і збирали твердий (4-аміно-6-хлор-3,5-дифторпіридин-2-карбоксамід). Цю речовину, без додаткового очищення, суспендували у метанолі (500мл) та додавали концентровану соляну кислоту. Суспензію нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин та після охолодження до кімнатної температури розбавляли водою (1000мл) і тверду речовину збирали і сушили, одержуючи метил 4-аміно-6-бром-3,5-дифторпіридин-2-карбоксилат (9,6г, 0,04моль, 25%), т.пл. 110-111°C

8 Одержання 4-аміно-3,6-дибромпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 17)

3,4,5,6-Тетрабромпіридин-2-карбоксамід (5,0г) селективно аминували газоподібним аміаком при кімнатній температурі у 100мл метанолу. Одержаний розчин концентрували до не зовсім білої твердої речовини і гідролізували концентрованою сірчаною кислотою (25мл) при 140°C протягом 3 годин. Суміш підпуговували NaOH, екстрагували

EtOAc (2x100мл), підкислювали і фільтрували, одержуючи 1,4г чистої 4-аміно-3,6-дибромпіридин-2-карбонової кислоти, т.пл. 205°C розкл.

9 Одержання метил 4-аміно-3,5,6-трибромпіридин-2-карбоксилату (Сполука 18)

Метил 4-аміно-3,5,6-трибромпіридин-2-карбоксилат одержували аминуванням метил 3,4,5,6-тетрабромпіридин-2-карбоксилату відповідно до методики прикладу 6В.  $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,95 (3H, c), 6,9-6,8 (2H, ушир c)

10 Одержання 4-аміно-3,6-дихлор-5-фторпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 19)

До розчину 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (1,5г, 6,8моль) у 20мл сухого ацетонітрилу додавали біс(тетрафторборат) 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазонійбіцикло-[2,2,2]октану (Selectfluor™ від Aldrich Chemical Company, Inc / 2,9г, 2,59моль  $[\text{F}^+]/\text{r}$ ). Одержану суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Цю речовину вміщували в  $\text{Et}_2\text{O}$  і промивали  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи коричневу олію. Сирій продукт очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (50% ацетонітрил/вода), одержуючи 0,37г білої твердої речовини, яку перемішували протягом 1 години у 1N NaOH, а потім підкислювали концентрованою HCl. Білу тверду речовину, що випала в осад збирали з відсмоктуванням у вакуумі, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  і сушили у вакуумі, одержуючи 170мг 4-аміно-3,6-дихлор-5-фторпіридин-2-карбонової кислоти (вихід 11%), т.пл. 214°C розкл.

11 Одержання 4-аміно-3,6-дихлор-5-бромпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 20)

До розчину метил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (18г, 81моль) у 100мл димлячої сірчаної кислоти додавали бром (15мл, надлишок). Одержану суміш нагрівали при 70°C протягом 30 хвилин, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Цю речовину виливали у льодяну воду (1000мл) та екстрагували EtOAc (4x500мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) фільтрували і концентрували, одержуючи коричневу тверду речовину. Сирій продукт очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (50% ацетонітрил/вода), одержуючи 21г 4-аміно-3,6-дихлор-5-бромпіридин-2-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (91% вихід), т.пл. 201-202°C

12- Одержання 4-аміно-3,6-дихлор-5-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 21)

Розчин 4-аміно-3,6-дихлор-5-трифторметил-2-ціанопіридину (0,5г, 1,96моль) у 10мл 85%-ної  $\text{H}_2\text{SO}_4$  перемішували при 140°C протягом 0,5 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватися і додавали до льоду. Білу тверду речовину, що випала в осад, збирали з відсмоктуванням у вакуумі, промивали ще декілька разів водою і залишали сушитися на повітрі, одержуючи 0,33г продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід 61,4%), т.пл. 173°C

13 Одержання 4-аміно-3,6-дихлор-5-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 22)

А N-оксид метил 3-хлор-5-метоксипіридин-2-

карбоксилату

У суху 3-горлу круглодонну колбу додавали до 25мл метанолу N-оксид метил 3,5-дихлорпіридин-2-карбоксилат (5,0г, 22,5моль), одержуючи суспензію. Додавали 25%-ний розчин метоксиду натрію у метанолі (5,40мл, 23,62моль) та нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і додавали до  $H_2O$ . Шари розділяли і водний шар насичували насиченим розчином солі та екстрагували ще 2 рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували, одержуючи білу тверду речовину. Очищення колонковою хроматографією (силикагель) з використанням як елюенту суміші 50%  $Et_2O$ /петролейний ефір (1,5л), потім 100%  $Et_2O$  давало 1,76г білої твердої речовини, т пл 154-156°C

В N-оксид метил 3-хлор-5-метокси-4-нітропіридин-2-карбоксилату

До N-оксиду метил 3-хлор-5-метоксипіридин-2-карбоксилату (1,41г, 5,97моль) у  $H_2SO_4$ , охолоджену до 0°C, повільно додавали суміш 50/50, що складається з 30%-ного олеуму та димлячої  $HNO_3$ . Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і потім нагрівали при 70°C протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і охолоджували до 0°C. Обережно додавали насичений розчин бікарбонату натрію і шари розділяли. Водний шар промивали ще 2 рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили ( $MgSO_4$ ) та концентрували досуха. Очищення колонковою хроматографією (силикагель) з використанням як елюенту суміші 20% етилацетат/гексан давало 300мг жовтої твердої речовини, т пл 160°C

С Метил 3,6-дихлор-5-метокси-4-нітропіридин-2-карбоксилат

До N-оксиду метил 3-хлор-5-метокси-4-нітропіридин-2-карбоксилату (0,300г, 1,12моль) у 5мл хлороформу додавали  $PCl_3$  (0,664мл, 7,62моль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 8 годин і потім концентрували досуха у вакуумі, одержуючи 300мг білої твердої речовини.

Д Метил 4-аміно-3,6-дихлор-5-метоксипіридин-2-карбоксилат

До метил 3,6-дихлор-5-метокси-4-нітропіридин-2-карбоксилату (0,300г, 1,06моль) у 5мл етилацетату додавали  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (1,60г, 7,1моль). Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 30 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали насичений розчин бікарбонату натрію і насичений розчин  $KHF_2$ . Суміш екстрагували етилацетатом і шари розділяли. Водний шар промивали ще 2 рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували досуха, одержуючи 0,250г жовтої твердої речовини.

Е 4-Аміно-3,6-дихлор-5-метоксипіридин-2-карбонова кислота (Сполука 22)

4-Аміно-3,6-дихлор-5-метоксипіридин-2-карбонову кислоту одержували омиленням метилового складного ефіру відповідно до методики прикладу 17(Д), т пл 154-156°C

14 Одержання 4-аміно-3,6-дихлор-5-

метилтіопіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 23)

4-Аміно-3,6-дихлор-5-метилтіопіридин-2-карбонову кислоту одержували по аналогії з одержанням 4-аміно-3,6-дихлор-5-метоксипіридин-2-карбонової кислоти відповідно до методики прикладу 13, використовуючи тіометоксид натрію замість метоксиду натрію, т пл 160°C розкл

15 Одержання 4-аміно-3,6-дихлор-5-фенілтіопіридин-2-карбоксилату (Сполука 24)

4-Аміно-3,6-дихлор-5-фенілтіопіридин-2-карбонову кислоту одержували по аналогії з одержанням 4-аміно-3,6-дихлор-5-метоксипіридин-2-карбонової кислоти відповідно до методики прикладу 13, використовуючи тіофеноксид натрію замість метоксиду натрію, т пл 160°C розкл

16 Одержання метил 4-аміно-3,6-дихлор-5-нітропіридин-2-карбоксилату (Сполука 25)

До розчину, що містить 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонову кислоту (0,5г, 2,43моль) і 10мл конц  $H_2SO_4$  додавали по краплях суміш конц  $HNO_3/H_2SO_4$  (1мл/1мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 5 хвилин реакційну суміш додавали до льоду і тверду речовину збирали фільтруванням у вакуумі. Одержану тверду речовину розчиняли у 20%  $MeOH/EtOAc$  і потім додавали триметилсилілдіазометан ( $TMSCHN_2$ ) до завершення реакції. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, вміщували в  $Et_2O$  і промивали водним  $NaHCO_3$ , сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи коричневу олію. Сирий продукт очищали хроматографією, елюючи сумішшю 10% етилацетат-гексану, одержуючи 80мг метилового складного ефіру у вигляді жовтої твердої речовини, т пл 127-8°C

17 Одержання 4-N-метиламіно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 26)

А Метил 3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат

У 3-горлу круглодонну колбу, обладнану зворотним холодильником додавали 3,6-дихлорпіридин-2-карбонову кислоту (50,0г, 260,42моль) у метанолі (200мл), Барботували  $HCl$  (г) до насичення розчину і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин концентрували досуха у вакуумі. Діетиловий ефір додавали для одержання суспензії, яку згодом додавали у колбу, наповнену сумішшю насичений бікарбонат натрію/діетиловий ефір у співвідношенні 1:1 та перемішували протягом 10 хвилин. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (3x300мл). Об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували, одержуючи 46,6г світло-жовтої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4,00 (с, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,80 (д, 1H)

В N-оксид метил 3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату

Метил 3,6-дихлорпікопінат (20,0г, 97,07моль) розчиняли у мінімальній кількості трифтороцтової кислоти (ТФОК). В окремій колбі перемішували трифтороцтовий ангідрид (ТФОА, 38мл) і 50%  $H_2O_2$  (9,9г, 145,61моль), які додавали до ТФОК розчину. Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години і концентрували досуха. Оранжеву олію розчиняли в етилацетаті та насиченому бікарбонаті натрію.

Фази розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом (2x200мл) Об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину Очищення колонковою хроматографією (силикагель) з використанням як елюенту суміші 50% етилацетат/гексан, давало 12,13г жовтої твердої речовини  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4,00 (с, 3H), 7,25 (д, 1H), 7,50 (д, 1H)

С Метил 3Л6-трихлорпіридин-2-карбоксилат

До N-оксиду метил 3,6-дихлорпіколілату (5,0г, 22,52моль), розчиненому у 15мл ацетонітрилу додавали  $POCl_3$  (4,20мл, 45,04моль) Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували досуха у вакуумі Одержану оранжеву олію розчиняли у діетиловому ефірі Обережно додавали насичений бікарбонат натрію і водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (2x100мл) Об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували досуха Очищення колонковою хроматографією (силикагель) з використанням як елюенту суміші 20% етилацетат/гексан давало 5,89 г світло-жовтої твердої речовини  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4,00 (с, 3H), 7,55 (с, 1H)

Д 3,4,6-Трихлорпіридин-2-карбонова кислота

До метил 3,4,6-трихлорпіколілату (3,57г, 14,85моль) у 20мл метанолу додавали 1н NaOH (14,85мл, 14,85моль) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім концентрували досуха у вакуумі Додавали по 100мл діетилового ефіру та  $H_2O$  Водний шар підкислали 1н HCl до pH=2, додавали хлористий метилен і водну фазу екстрагували додатковою кількістю  $CH_2Cl_2$  (2x100мл) Об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували, одержуючи 3,13г білої твердої речовини  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,50 (с, 1H)

Е 4-М-Метиламіно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 26)

3,4,6-Трихлорпіридин-2-карбонову кислоту (1,56г, 6,89моль) розчиняли у метиламіні та вміщували в апарат Парра при 80°C на 2 дні Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом Додавали 1н HCl до pH=2 Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x50мл) і об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) та концентрували досуха Цільовий продукт розтирали у суміші 5% діетиловий ефір/петролейний ефір, тверду речовину відфільтровували і сушили, одержуючи 0,600г світло-жовтої твердої речовини  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,75 (с, 3H), 5,70 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), т пл 170-172°C

Наступні N-алкілові аналоги 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти

одержували відповідно до методики прикладу 17

4-N-етиламіно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 27), т пл 136-137°C

4-N-ізопропіламіно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 28), т пл 146-147°C

4-N-бутиламіно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 29), т пл 96-97°C

4-N-апіламіно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 30), т пл 128-131°C

4-N-гідроксietiламіно-3,6-дихлорпіридин-2-

карбонова кислота (Сполука 31), т пл 140-141°C

4-N-метоксietiламіно-3,6-дихлорпіридин-2-

карбонова кислота (Сполука 32), т пл 97-99°C

4-N,N-диметиламіно-3,6-дихлорпіридин-2-

карбонова кислота (Сполука 33), т пл, 110°C

4-N-гідрокси-N-метиламіно-3,6-дихлорпіридин-

2-карбонова кислота (Сполука 34), т пл 140-1°C

4-N-метокси-N-метил-3,6-дихлорпіридин-2-

карбонова кислота (Сполука 35), т пл 98-99°C

4-піролідино-3,6-дихлорпіридин-2-карбонова

кислота (Сполука 36), т пл 153-5°C

4-піроло-3,6-дихлорпіридин-2-карбонова кис-

лота (Сполука 37), т пл 155-156°C

18 Одержання метил 4-азидо-6-бром-3-

хлорпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 38)

До розчину метил 4,6-дибром-3-хлорпіридин-2-карбоксилату (6,0г, 0,018моль) у ДМФ (50мл) додавали азид натрію (2,0г, 0,03моль) і розчин нагрівали при 50°C протягом 1 години Реакційну суміш розбавляли водою (200мл) та охолоджували до 0°C протягом 1 години Тверду речовину збирали, одержуючи метил 4-азидо-6-бром-3-хлорпіридин-2-карбоксилат (4,4г, 0,012моль, 66%), т пл 84-86°C

19 Одержання 4-нітро-3,6-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 39)

N-оксид метил 3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (5,0г, 22,52моль) розчиняли у мінімальній кількості  $H_2SO_4$  Суміш охолоджували на бані лід/вода і повільно додавали до неї 30%-ний олеум (9,6мл) та димлячу  $HNO_3$  (9,6мл), поступово нагрівали до 65°C і перемішували протягом 48 годин Охолоджену реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200мл) та обережно додавали до неї насичений розчин бікарбонату натрію Продукт екстрагували етилацетатом (2x150мл) і об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували, одержуючи 0,01г жовтої твердої речовини, т пл 192-193°C

20 Одержання 4-N,N-диметилформамідино-3,6-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 40)

До суспензії метил 4-аміно-3,6-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти (2,07г, 10,0моль) у ТГФ (50мл) додавали 5,0 еквівалента диметилацеталю N,N-диметилформаміду (50моль) Суміш нагрівали при 50°C протягом 1 години, протягом даного часу суспензія перетворювалася у гомогенний розчин Охолоджену реакційну суміш концентрували у вакуумі, розтирали з гексанами, одержуючи білу аморфну тверду речовину і сушили у високому вакуумі, одержуючи 2,5г дуже гігроскопічного білого порошку (вихід 95%),  $^1H$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  8,21 (1H, с), 7,95 (1H, с), 3,25 (3H, с), 3,17 (3H, с)

21 Одержання 4-аміно-6-бром-3-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 41)

А Метил 4,6-дибром-3-метоксипіридин-2-карбоксилат

До метил 4,6-дибром-3-гідроксипіридин-2-карбоксилату (3,98г, 12,81моль) у 40мл ацетону додавали  $K_2CO_3$  (2,0г, 14,47моль) і диметилсульфат (1,20мл, 12,37моль) Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі і концентрували досуха Залишок розчиняли в етилацетаті та насиченому розчині бікарбонату натрію Фази розділяли і водну фазу

екстрагували етилацетатом (3x100мл) Об'єднані екстракти сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували досуха Залишок очищали хроматографією (силікагель) Елюювання сумішшю 15% етилацетат/гексан давало 0,980г білої твердої речовини  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,95 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 7,80 (с, 1H)

Е, Метил 4-азидо-6-бром-3-метоксипіридин-2-карбоксилат

Метил 4,6-дибром-3-метоксипіридин-2-карбоксилат (0,980г, 3,02моль) розчиняли у мінімальній кількості ДМФ Повільно додавали азид натрію (0,216г, 3,32моль) з подальшим доданням  $\text{H}_2\text{O}$  для утворення гомогенного розчину Реакційну суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$  та перемішували протягом 2 днів Реакційну суміш додавали у колбу, наповнену льодяною водою і екстрагували етилацетатом (3x 50мл) Екстракти об'єднували і знову промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) й концентрували, одержуючи 0,500 г оранжевої олії  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 7,20 (с, 1H)

С Метил 4-аміно-6-бром-3-метоксипіридин-2-карбоксилат

До метил 4-азидо-6-бром-3-метоксипіридин-2-карбоксилату (0,500г, 1,74моль) у 10мл метанолу додавали  $\text{NaNH}_4$  (0,046г, 1,22моль) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин Додавали етилацетат і воду і фази розділяли Органічну фазу промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували досуха у вакуумі Залишок очищали хроматографією (силікагель) Елюювання 100%-ним етилацетатом давало 0,300г білої твердої речовини  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 6,85 (с, 1H)

Д 4-Аміно-6-бром-3-метоксипіридин-2-карбонова кислота (Сполука 41)

До метил 4-аміно-6-бром-3-метоксипіридин-2-карбоксилату (0,300г, 1,15моль) у 10мл метанолу додавали 1н  $\text{NaOH}$  (1,15мл, 1,15моль) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували досуха у вакуумі Додавали діетиловий ефір і  $\text{H}_2\text{O}$  Водний шар підкисляли 1н  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}=2$  та концентрували досуха До білої твердої речовини додавали метанол (50мл) Суміш фільтрували і фільтрат концентрували досуха Розтирання з сумішшю 5% діетиловий ефір/петролейний ефір давало 0,180г світло-рожевої твердої речовини  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  3,60 (с, 3H), 6,80 (с, 1H)

22 Одержання 4-аміно-6-бром-5-хлор-3-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 42)

А Метил 4-аміно-6-бром-5-хлор-3-метоксипіридин-2-карбоксилат

До метил 4-аміно-6-бром-3-метоксипіридин-2-карбоксилату (1,45г, 5,56моль) у 10мл ацетонітрилу додавали піпеткою у надлишку хлористий сульфурил до пожовтіння розчину Розчин нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 5 хв Реакційну суміш додавали до насиченого розчину бікарбонату натрію і водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (3x) Об'єднані органічні екстракти сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи жовту тверду речовину Тверду речовину промивали сумішшю 10% діетиловий ефір/петролейний ефір і тверду речовину відфільтровували, одержуючи 0,580г білої

твердої речовини

В, 4-Аміно-6-бром-5-хлор-3-метоксипіридин-2-карбонова кислота (Сполука 42)

До метил-4-аміно-6-бром-5-хлор-3-метоксипіридин-2-карбоксилату (0,300 г, 1,02моль) у 10мл метанолу додавали 1н  $\text{NaOH}$  (1,10мл, 1,10моль) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім концентрували досуха у вакуумі Одержаний водний шар підкисляли концентрованою  $\text{HCl}$  Білу тверду речовину збирали фільтруванням і промивали  $\text{H}_2\text{O}$  Тверду речовину сушили при  $50^\circ\text{C}$  у вакуумі, одержуючи 0,230г білої пухнастої твердої речовини, т пл  $154\text{--}156^\circ\text{C}$

23, Одержання 4-аміно-5,6-дихлор-3-фторпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 43)

А 4-Аміно-5,6-дихлор-2-трихлорметилпіридин

До розчину 4,5,6-трихлор-2-трихлорметилпіридину (2г, 6,7моль) у водному ДМФ додавали  $\text{NaN}_3$  (0,5г, 7,7моль) Одержану суміш нагрівали при  $70^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, додавали у  $\text{H}_2\text{O}$  і екстрагували (3x)  $\text{Et}_2\text{O}$  Органічний шар концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку розчиняли у 10мл  $\text{MeOH}$  Додавали надлишок  $\text{NaNH}_4$  і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години Цю речовину додавали у  $\text{H}_2\text{O}$ , екстрагували (3x)  $\text{Et}_2\text{O}$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі Одержану тверду речовину промивали декілька разів гексаном, одержуючи 1,3г 4-аміно-5,6-дихлор-2-трихлорметилпіридину

В 4-Аміно-5,6-дихлор-3-фторпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 43)

До розчину 4-аміно-5,6-дихлор-2-трихлорметилпіридину (1,25г, 4,48моль) у 20мл сухого ацетонітрилу додавали Selectfluor™ (1,9г, 2,59моль [ $\text{F}^+$ ]/г) Одержану суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 72 годин, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури Цю речовину вмішували у  $\text{Et}_2\text{O}$  і промивали  $\text{H}_2\text{O}$  Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи темну олію Сирий продукт очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (75% ацетонітрил/вода), одержуючи 0,2г білої твердої речовини, яку перемішували у 80%-ній  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при  $155^\circ\text{C}$  протягом 0,5 години Реакційну суміш залишали охолоджуватися і екстрагували декілька разів сумішшю 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку промивали декілька разів сумішшю гексан-діетиловий ефір, одержуючи 60мг 4-аміно-5,6-дихлор-3-фторпіридин-2-карбонової кислоти, т пл  $208^\circ\text{C}$  розкл

24 Одержання 4-аміно-3-бром-6-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 44)

А Метил 3-бром-4-хлорпіридин-2-карбоксилат

До розчину 3-бром-4-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (1,75г, 7,4моль) у  $\text{MeOH}$  додавали безводний  $\text{HCl}$  Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин Реакційну суміш концентрували, одержуючи тверду речовину, яку розподіляли між  $\text{Et}_2\text{O}$  і насиченим  $\text{MgHCO}_3$  Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи коричневий залишок Цю речовину очищали колонковою

флеш-хроматографією, одержуючи 1,35г продукту у вигляді біло-жовтої олії

В Метил 3-бром-4,6-дихлорпіридин-2-карбоксилат

До розчину метил 3-бром-4-хлорпіридин-2-карбоксилату (1,35г, 5,4моль) у 5мл ТФОК додавали 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1г, 9,8моль) Одержану суміш перемішували при 15°C протягом 0,5 години і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Додавали  $\text{Et}_2\text{O}$  і органічний шар обережно промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи відповідну проміжну сполуку N-оксиду у вигляді білої твердої речовини. Цю речовину вмішували в ацетонтрил (5мл),  $\text{POCl}_3$  (2-3мл) та нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися, додавали до  $\text{Et}_2\text{O}$  і обережно промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи 0,9г продукту у вигляді світло-коричневої олії. Ця речовина була досить чистою для проведення наступної стадії

С 4-Аміно-3-бром-6-хлорпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 44)

До розчину метил 3-бром-4,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (0,9г, 3,2моль) у водному ДМФ додавали  $\text{NaN}_3$  (0,25г, 3,8моль) Одержану суміш нагрівали при 60°C протягом 1 години, додавали у  $\text{H}_2\text{O}$  і екстрагували (3х)  $\text{Et}_2\text{O}$  Органічний шар концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку розчиняли у 10мл MeOH Додавали надлишок  $\text{NaBH}_4$  і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Цю речовину додавали у  $\text{H}_2\text{O}$ , екстрагували (3х)  $\text{Et}_2\text{O}$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували Одержану тверду речовину перемішували у 1н NaOH протягом 1 години, підкисляли концентрованою  $\text{HCl}$  і концентрували досуха Дану речовину екстрагували MeOH, концентрували, одержуючи 220мг 4-аміно-3-бром-6-хлорпіридин-2-карбонової кислоти, т пл 175°C розкл

25 Одержання 4-аміно-3,5-дихлор-6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 45)

А Метил 4-хлор-6-трифторметилпіридин-2-карбоксилат

До розчину 6-трифторметилпіколінової кислоти (8,6г, 45моль, одержаної з відповідного 6-трифторметил-2-ціанопіридину) у 25мл ТФОК додавали 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (7,8г, 67,5моль) Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 18 годин і концентрували, одержуючи 8,0г N-оксиду Дану речовину перемішували у розчині  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  протягом 18 годин Реакційну суміш концентрували, одержуючи маслянистий залишок, який розподіляли між  $\text{Et}_2\text{O}$  та насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи 5,0г жовтої олії Додавали нерозбавлений  $\text{POCl}_3$  і перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин Суміш залишали охолоджуватися, обережно додавали її до насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували (3х)  $\text{Et}_2\text{O}$  Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи коричневу тверду речовину Дану речовину очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 2,64г

продукту у вигляді білої твердої речовини, т пл 62-3°C

В Метил 4-аміно-6-трифторметилпіридин-2-карбоксилат

До розчину метил 4-хлор-6-трифторметилпіридин-2-карбоксилату (2,44г, 10,2моль) у водному ДМФ додавали  $\text{NaN}_3$  (0,7г, 10,8моль) Одержану суміш нагрівали при 70°C протягом 18 годин, додавали у  $\text{H}_2\text{O}$  і екстрагували (3х)  $\text{Et}_2\text{O}$  Органічний шар концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку розчиняли у 10мл MeOH Додавали надлишок  $\text{NaBH}_4$  і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години Дану речовину додавали у  $\text{H}_2\text{O}$ , екстрагували (3х)  $\text{Et}_2\text{O}$  Екстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували Одержаний залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 0,95г продукту у вигляді білої твердої речовини, т пл 114°C

С Метил 4-аміно-3,5-дихлор-6-трифторметилпіридин-2-карбоксилат

До розчину метил 4-аміно-6-трифторметилпіридин-2-карбоксилату (0,75г, 3,4моль) у 5мл сухого ацетонтрилу додавали  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (0,55мл, 6,8моль) Одержану суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 0,5 години, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури Дану речовину вмішували у  $\text{Et}_2\text{O}$  і промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину Сиру речовину очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 0,28г продукту у вигляді білої твердої речовини, т пл 135-6°C

Д Одержання 4-аміно-3,5-дихлор-6-трифторметилпіридин-2-карбоксилату (Сполука 45)

До розчину метил 4-аміно-3,5-дихлор-6-трифторметилпіридин-2-карбоксилату (0,16г, 0,56моль) у 5мл MeOH додавали надлишок 1н NaOH Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім підкисляли концентрованою  $\text{HCl}$  Білу тверду речовину, що випала в осад, збирали з відсмоктуванням у вакуумі, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  і сушили у вакуумі, одержуючи 80мг сполуки 45, т пл 178°C розкл

26, Одержання 4-аміно-3-хлор-6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 46)

До розчину, що містить метиловий ефір 4-аміно-6-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти (0,75г, 3,4моль) у 5мл  $\text{CH}_3\text{CN}$ , додавали по краплях розчин хлористого сульфурілу (0,27мл, 3,4моль) у 1мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш додавали до 50мл  $\text{Et}_2\text{O}$  і промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину Сирий продукт очищали хроматографією, елюючи сумішшю 10%-ний етилацетат-гексан, одержуючи 200мг продукту у вигляді білої твердої речовини, т пл 131-3°C

27 Одержання 4-аміно-3-хлор-6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-2-карбонової кислоти (Сполука 47)

А Одержання N-оксиду метил 3-хлор-6-(3,5-

дихлорфенокси)піридин-2-карбоксилату

У суху 3-горлу круглодонну колбу додавали 80% NaH (0,432г, 10,81моль), сухий ТГФ (30мл) і 3,5-дихлорфенол (1,16г, 10,81моль), суміш перемішували до припинення виділення  $H_2$  (г). У вигляді однієї порції додавали N-оксид метил 3,6-дихлорпіридин-2-карбоксилату (2,0г, 9,00моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, розбавляли етилацетатом і 100мл води. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2х200мл). Об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували, одержуючи 2,40г білої твердої речовини.

В Одержання метил 3,4-дихлор-6-(3,5-дихлорфенокси)-піридин-2-карбоксилату

До N-оксиду метил 3-хлор-6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-2-карбонової кислоти (2,40г, 6,89моль), розчиненому у 50мл ацетонітрилу, додавали  $POCl_3$  (1,28мл, 13,77моль). Суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого її охолоджували до кімнатної температури і концентрували досуха у вакуумі. Одержану оранжеву олію розчиняли у діетиловому ефірі та обережно додавали насичений розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (2х100мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували досуха. Очищення колонковою хроматографією (силікагель) з використанням як елюенту суміші 20% діетиловий ефір/гексан давало 1,93г білої твердої речовини.

С Одержання метил 4-аміно-3-хлор-6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-2-карбоксилату

Метил 3,4-дихлор-6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-2-карбонової кислоту (1,93г, 5,26моль) розчиняли у мінімальній кількості ДМФ і до нього обережно додавали  $NaN_3$  (0,444г, 6,84моль) і воду для утворення гомогенної суміші, яку нагрівали до  $70^\circ C$  і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у суміш вода-лід і продукт екстрагували етилацетатом (3х100мл). Об'єднані екстракти промивали сумішшю петролейний ефір/вода (200мл), сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували досуха у вакуумі. Одержану олію розчиняли у метанолі і додавали до неї  $NaBH_4$  (0,200г, 5,26моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Додавали етилацетат і воду і водну фазу екстрагували етилацетатом (2х100мл). Об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували досуха. Очищення колонковою хроматографією (силікагель) з використанням як елюенту суміші 20% діетиловий ефір/гексан-50% діетиловий ефір/гексан давало 0,900г прозорої твердої речовини.

Д Одержання 4-аміно-3-хлор-6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-2-карбонової кислоти (Сполука 47)

До метил 4-аміно-3-хлор-6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-2-карбонової кислоти (0,720г, 2,07моль) у 20мл метанолу додавали 1N NaOH (2,07мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували досуха у вакуумі і додавали по 100мл діетилового ефіру та  $H_2O$ . Водний шар підкисляли 1N HCl до pH=2, додавали хлористий метилен і водну фазу екстрагували додатково  $CH_2Cl_2$

(2х100мл). Об'єднані екстракти сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували досуха у вакуумі, одержуючи 0,390г білої твердої речовини 4-аміно-3-хлор-6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-2-карбонової кислоти (Сполука 47), т пл  $196^\circ C$ .

Наступні 6-фенокси-аналоги 4-аміно-3-хлорпіридин-2-карбонової кислоти одержували відповідно до методики прикладу 27.

4-аміно-3-хлор-6-феноксіпіридин-2-карбонова кислота (Сполука 48), т пл  $178^\circ C$ .

4-аміно-3-хлор-6-(4-метоксифенокси)піридин-2-карбонова кислота (Сполука 49), т пл  $174^\circ C$ .

4-аміно-3-хлор-6-(4-метилфенокси)піридин-2-карбонова кислота (Сполука 50), т пл  $173^\circ C$ .

4-аміно-3-хлор-6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-карбонова кислота (Сполука 51), т пл  $186-187^\circ C$ .

4-аміно-3-хлор-6-(3-метилфенокси)піридин-2-карбонова кислота (Сполука 52), т пл  $169^\circ C$ .

4-аміно-3-хлор-6-(3-хлорфенокси)піридин-2-карбонова кислота (Сполука 53), т пл  $176^\circ C$ .

28 Одержання 4-аміно-3,5-дихлор-6-феноксіпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 54)

А Одержання метил 4-аміно-3,5-дихлор-6-феноксіпіридин-2-карбоксилату

Розчин 4-аміно-3,5,6-трихлорпіридин-2-карбонової кислоти (7,2г, 0,03моль), фенолу (3,0г, 0,036моль) та гідроксиду натрію (2,7г, 0,068моль) у ДМСО (60мл) і воді (9мл) нагрівали при  $130^\circ C$  протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (250мл) і збирали липку тверду речовину. Цю речовину розчиняли у метанолі (100мл) та обробляли  $TMSCHN_2$  (25мл, 2M у гексанах). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин і концентрували. Одержану олію хроматографували на силікагелі (80% гексану і 20% етилацетату), одержуючи метил 4-аміно-3,5-дихлор-6-феноксіпіридин-2-карбоксилат (1,2г, 14%), т пл  $88-90^\circ C$ .

В Одержання 4-аміно-3,5-дихлор-6-феноксіпіридин-2-карбонової кислоти (Сполука 54)

До розчину метил 4-аміно-3,5-дихлор-6-феноксіпіридин-2-карбоксилату у метанолі (10мл) та воді (100мл) додавали гідроксид натрію (0,5г надлишок) і розчин нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин охолоджували і додавали концентровану соляну кислоту (2мл). Тверду речовину збирали, одержуючи 4-аміно-3,5-дихлор-6-феноксіпіридин-2-карбонової кислоту (1,1г, 90%), т пл  $158-60^\circ C$ .

29 Одержання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-карбонової кислоти (Сполука 55)

4-Аміно-3-хлор-6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-карбонової кислоту фторували [1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан біс(тетрафторборатом)] (F-TEDA) у киплячому ацетонітрилі, т пл  $156-160^\circ C$ .

30 Одержання 4-аміно-3,5-дихлор-6-(2-метилпропокси)піридин-2-карбонової кислоти (Сполука 58)

4-Аміно-3,5-дихлор-6-(2-метилпропокси)піридин-2-карбонової кислоту (Сполука 56) одержували відповідно до методики прикладу 27, використовуючи 2-метилпропанол за-

мість фенолу, т пл 104-6°C

31 Одержання гербіцидних композицій

У наступних ілюстративних композиціях частини і проценти наведені по вазі

Концентрати, що емульгуються

Склад А

	Вага %
2-Бутоксietiловий ефір 4-аміно-3,6-дихлорпiколінату	26,2
Полігліколь 26-3	5,2

Неіонний емульгатор - (ди-втор-бутил)фенілполі(оксипропілен)-блокполімер з оксietiленом Склад поліоксietiлену становить приблизно 12 молей

Witconate P12-20	5,2
(Аніонний емульгатор - додецилбензолсульфонат кальцію, 60 вага % активності)	

Aromatic 100	63,4
(ароматичний розчинник ряду ксилолу)	
Склад В	

	Вага %
2-Етилгексиловий ефір 4-аміно-3,6-дихлорпiколінату	3,5
Sunspray 11N (парафінова олія)	40,0
Полігліколь 26-3	19,0
Олеїнова кислота	1,0
Ароматичний розчинник ряду ксилолу	36,5
Склад С	

	Вага %
н-Бутиловий ефір 4-аміно-3,6-дихлорпiколінату	13,2
Stepon C-65	25,7
Ethomeen T/25	7,7
Ethomeen T/15	18,0
Ароматичний розчинник ряду ксилолу	35,4

Дані концентрати можуть бути розбавлені водою з одержанням емульсій з відповідними концентраціями для боротьби з бур'янами

Змочувані порошки

Склад D

	Вага %
4-Аміно-3,6-дихлорпiколінова кислота	26,0
Полігліколь 26-3	2,0
Polyfon H	4,0
Zeosyl 100 (осаджений пдратований SiO <sub>2</sub> )	17,0
Барденівська глина + інертні наповнювачі	51,0
Склад E	

	Вага %
4- Аміно-3,6-дихл орпiколінова кислота	62,4
Polyfon H (натрієва сіль лігнінсульфонату)	6,0
Sellogen HR (нафталінсульфонат натрію)	4,0
Zeosyl 100	27,6

Активний інгредієнт наносять на відповідні носії і потім перемішують та подрібнюють, одержуючи змочувані порошки з чудовою змочуваністю і суспензійною здатністю При розбавленні даних змочуваних порошків водою можна одержувати суспензії з відповідними концентраціями для боротьби з бур'янами

Гранули, що диспергуються у воді

Склад F

	Вага %
4- Аміно-3, 6-дихлорпiколінова кислота	26,0
Sellogen HR	4,0
Polyfon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Каолінова глина	48,0

Активний інгредієнт додають до пдратованого діоксиду кремнію і потім змішують з іншими інгредієнтами та подрібнюють у порошок Порошок агломерують водою та просівають, одержуючи гранули з розмірами в інтервалі від -10 до +60 мєні При диспергуванні цих гранул у воді можна одержувати суспензії з відповідними концентраціями для боротьби з бур'янами

Гранули

Склад G

	Вага %
4-Аміно-3,6-дихлорпiколінова кислота	5,0
Celetom MP-88	95,0

Активний інгредієнт у полярному розчиннику, такому як N-метилпіролідінон, циклогексанон, гама-бутиролактон і т д , наносять на носій Celetom MP-88 або на інші відповідні носії Одержані гранули для боротьби з бур'янами можна застосовувати вручну, за допомогою гранулярного аплікатора, літака і т д

Склад H

	Вага %
4-Аміно-3,6-дихлорпiколінова кислота	1,0
Polyfon H	8,0
Nekal BA 77	2,0
Стеарат цинку	2,0
Барденівська глина	87,0

Всі речовини змішують і подрібнюють у порошок, потім додають воду і глинисту суміш перемішують до утворення пасті Суміш екструдують через форсунку, одержуючи гранули відповідного розміру

Водорозчинні рідини

Склад I

	Вага %
4-Аміно-3,6-дихлорпiколінова кислота	11,2
KOH	3,7
Вода	85,1

4-Аміно-3,6-дихлорпiколінову кислоту диспергують у воді KOH повільно додають для нейтралізації кислоти до pH у діапазоні 9-12, Може бути додана водорозчинна поверхово-активна речовина Для поліпшення фізичних, хімічних і/або рецептурних властивостей можуть бути включені інші допоміжні добавки

32, Оцінка післясходової гербіцидної активності

Насіння бажаних видів рослин, що тестуються, висівають у суміш для рослин Grace-Sierra MetroMix® 306, яка звичайно мала pH від 6,0 до 6,8 і вміст органічної речовини приблизно 30 процентів, у пластикові горщики з площею поверхні, яка становить 64 квадратних сантиметра Коли було потрібно збільшити проростання та життєздатність рослин, проводили фунгіцидну обробку і/або іншу хімічну або фізичну обробку Рослини вирощували в оранжереї протягом 7-21 дня з приблизно 15-годинним фотоперіодом, при якому те-

мпературу підтримували рівною приблизно 23-29°C протягом дня і 22-28°C протягом ночі. Поживні компоненти та воду додавали на регулярній основі і додаткове освітлення при необхідності забезпечували за допомогою розташованих вгорі метал-галогенових 1000-ватних ламп. Рослини використовували для тестування, коли вони досягали стадії першого або другого справжнього листа.

Зважену кількість кожної з сполук, що тестуються, визначену як найбільш висока норма витрати, яка тестується, вміщували у 20-мл скляну пляшечку і розчиняли у 4мл суміші 97:3 об/об (об'єм/об'єм) ацетону і диметилсульфоксиду (ДМСО) для одержання концентрованих вихідних розчинів. Якщо сполука, що тестується, не розчинялося легко, суміш нагрівали і/або обробляли ультразвуком. Одержані концентровані вихідні розчини розбавляли водною сумішшю, що містить ацетон, воду, ізопропіловий спирт, ДМСО, рослинний масляний концентрат Atplus 41 IF і поверхово-активну речовину Triton X-155 у співвідношенні 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 об/об, для одержання розчинів, що розпилюються, із заданими концентраціями. Розчини, що містять найбільш високі концентрації, які тестуються, одержували розбавленням 2мл аліквоти вихідного розчину 13мл суміші та більш низькі концентрації одержували серійним розведенням вихідного розчину. Приблизно 1,5мл аліквоти кожного розчину з відомою концентрацією розпилювали рівномірно на кожний горщик з рослинами, що тестуються, з використанням пульту

ризатора DeVilbiss, керованого стислим повітрям під тиском від 2 до 4 фунтів/кв дюйм (від 140 до 280 кілопаскаль) для досягнення повного покриття кожної рослини. Контрольні рослини обприскували таким же чином водною сумішшю. У даному тесті норма витрати, що застосовується, в 1 частину на мільйон приводила до застосування приблизно 1л/га.

Оброблені рослини та контрольні рослини вміщували в оранжерею, як описано вище, і поливали водою знизу для запобігання змиттю сполук, що тестуються. Через 2 тижні стан рослин, що досліджуються, у порівнянні з необробленими рослинами визначали візуально і оцінювали у балах по шкалі від 0 до 100 процентів, де 0 відповідав відсутності пошкодження, а 100 відповідало повній загибелі.

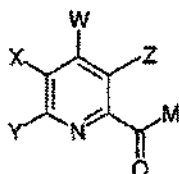
З застосуванням загальноприйнятого пробіт-аналізу, описаного J. Berkson у *Journal of the American Statistical Society*, 48, 565 (1953) і D. Finney у *"Probit Analysis"* Cambridge University Press (1952), вищезгадані дані можна використовувати для розрахунку значень  $GR_{50}$  і  $GR_{80}$ , які визначені як чинники зниження росту, що відповідають ефективній дозі гербіциду, необхідній для загибелі або пригнічення на 50 або 80 процентів, відповідно, цільової рослини.

Деякі з тестованих сполук, використані норми застосування, види тестованих рослин та одержані результати наведені у таблицях 1-2. Селективність по відношенню до рису, кукурудзи і пшениці проілюстрована у таблицях 3-5.



Таблиця 1

Післясходовий % контроль



#	M	W	X	Y	Z	XANS	Контроль %		Норма витрати (част. на мільйон)
							STEME	POLG	
						T		O	
1	OH	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	95	100	100	125
2	O-2-EH <sup>2</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	95	80	100	250
3	O-Me	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	125
4	O-Et	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	125
5	O-Pr	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	125
6	O-i-Pr	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	125
7	O-Bu	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	250
8	O-	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	90	100	250
	пентил								
9	O-	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	250
	гексил								
10	O-BE <sup>3</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	90	50	100	125
11	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	80	85	95	125
12	O-Me	NHC(O)Me	H	Cl	Cl	90	30	100	125
13	O-Me	N(C(O)Me) <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	95	100	80	250
14	OH	NH <sub>2</sub>	H	Br	Cl	85	90	50	250
15	OH	NH <sub>2</sub>	H	F	Cl	100	70	90	250
16	OH	NH <sub>2</sub>	F	Br	F	60	30	70	250
17	OH	NH <sub>2</sub>	H	Br	Br	100	80	100	250
18	O-Me	NH <sub>2</sub>	Br	Br	Br	85	90	75	250
19	OH	NH <sub>2</sub>	F	Cl	Cl	95	95	100	125
20	OH	NH <sub>2</sub>	Br	Cl	Cl	85	90	50	250
21	OH	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	70	20	20	250
22	OH	NH <sub>2</sub>	O-Me	Cl	Cl	80	90	100	250
23	OH	NH <sub>2</sub>	S-Et	Cl	Cl	90	90	98	125
24	OH	NH <sub>2</sub>	S-Ph	Cl	Cl	60	50	50	250
25	O-Me	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	Cl	Cl	60	50	50	250
26	OH	NHMe	H	Cl	Cl	90	90	95	125
27	OH	NHEt	H	Cl	Cl	85	100	90	125
28	OH	NH-i-Pr	H	Cl	Cl	95	90	95	250
29	OH	NHBu	H	Cl	Cl	95	90	90	250
30	OH	NH(asin)	H	Cl	Cl	100	80	100	250
31	OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Cl	Cl	Cl	40	30	70	250
32	OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O Me	H	Cl	Cl	80	20	100	250
33	OH	NMe <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	250
34	OH	NMe(OH)	H	Cl	Cl	100	70	100	125
35	OH	NMe(OMe)	H	Cl	Cl	90	60	100	125
36	OH	піролідин	H	Cl	Cl	50	40	80	125
37	OH	пірол	H	Cl	Cl	90	70	90	125
38	O-Me	N <sub>3</sub>	H	Br	Cl	90	50	90	125
39	OH	NO <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	85	30	90	125
40	OH	N=CH(NMe <sub>2</sub> )	H	Cl	Cl	100	90	100	250
41	OH	NH <sub>2</sub>	H	Br	O-Me	80	90	100	125
42	OH	NH <sub>2</sub>	Cl	Br	O-Me	85	90	90	250

35				57184				36			
43	OH	NH <sub>2</sub>	Cl	Cl	F	90	85	60	125		
44	OH	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Br	90	90	95	125		
45	O-Me	NH <sub>2</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	90	0	80	250		
46	O-Me	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Cl	90	60	100	250		
47	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-3,5-DCPh <sup>4</sup>	Cl	100	100	100	250		
48	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-Ph	Cl	100	60	100	250		
49	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-4-MeOPh <sup>5</sup>	Cl	60	0	70	250		
50	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-4-MePh <sup>6</sup>	Cl	60	0	70	250		
51	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-3,4-DCPh <sup>7</sup>	Cl	100	70	100	250		
52	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-3-MePh <sup>8</sup>	Cl	70	20	90	250		
53	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-3-CPh <sup>9</sup>	Cl	100	100	100	250		
54	OH	NH <sub>2</sub>	Cl	O-Ph	Cl	100	0	40	250		
55	OH	NH <sub>2</sub>	F	O-3,4-DCPh <sup>7</sup>	Cl	100	95	100	250		
56	OH	NH <sub>2</sub>	Cl	O-2-MP <sup>10</sup>	Cl	85	30	20	250		

<sup>1</sup> сполука 39 являє собою N-оксид піридину

<sup>2</sup> O-2-EH = O-2-етилгексил

<sup>3</sup> O-BE = O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OBu

<sup>4</sup> O-3,5-DCPh = O-3,5-ДихлорC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

<sup>5</sup> O-4-MeOPh = O-4-МетоксисC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

<sup>6</sup> O-4-MePh = O-4-МетилC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

<sup>7</sup> O-3,4-DCPh = O-3,4-ДихлорC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

<sup>8</sup> O-3-MePh = O-3-МетилC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

<sup>9</sup> O-3-CPh = O-3-ХлорC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

<sup>10</sup> O-2-MP = O-2-Метилпропіл

NT = не досліджували

XANST = овечий реп'яшок (*Xanthium strumarium*)

STEME = мокрець, зірочник середній (*Stellaria media*)

POLGO = грчак виткий (*Polygonum convolvulus*)

Таблиця 2

Післясходова гербицидна активність % контролю

Спол. №	Норма витрати частини на мільйон	STEME	XANST	CHEAL	AMARE	ABUTH	VIOTR	POLGO	ALOMY	ECHCG	DIGSA	SETFA	SORBI	AVFFA
1	125	90	100	100	95	70	80	100	50	45	60	75	50	50
4	125	70	100	100	100	70	70	100	40	50	70	75	40	40
14	125	65	100	95	90	85	75	100	50	65	65	65	60	40
19	125	60	95	95	60	50	50	100	20	10	30	20	10	20

STEME = мокрець, зірочник середній (*Stellaria media*)

CHEAL = лобода біла (*Chenopodium album*)

ABUTH = канатник Теофраста (*Abutilon theophrasti*)

POLGO = грчак виткий (*Polygonum convolvulus*)

ECHCG = куряче просо (*Echinochloa crus-galli*)

SETFA = мишій (*Setaria faberi*)

AVFFA = дикий овес (*Avena fatua*)

XANST = овечий реп'яшок (*Xanthium strumarium*)

AMARE = щириця колосиста (*Amaranthus retroflexus*)

VIOTR = фіалка (*Viola tricolor*)

ALOMY = лисохвіст щохвостолоподібний (*Alopecurus myosuroides*)

DIGSA = росичка кров'яна (*Digitaria sanguinalis*)

SORBI = оранжеве сорго (*Sorghum bicolor*)

Таблиця 3

Пригнічення деяких ключових бур'янів у посівах рису  
післясходова оцінка - % контролю

Спол.№	ORYZA	ECHCG	CYPES	Норма витрати (частини на мільйон)
1	10	75	75	250
14	10	65	75	250
27	40	70	50	250

ORYZA = рис (*Oryza sativa*)

ECHCG = куряче просо (*Echinochloa crus-galli*)

CYPES = ситть їстівна (*Cyperus esculentus*)

Таблиця 4

Пригнічення деяких ключових бур'янів у кукурудзі  
післясходова оцінка - % контролю

Спол.№	ZEAMX	ABUTH	AMARE	XANST	Норма витрати (частини на мільйон)
15	0	40	75	90	250
20	10	70	90	85	250
33	20	80	50	100	125
43	0	70	90	85	250

ZEAMX = кукурудза (*Zea mays*)

ABUTH = канатник Теофраста (*Abutilon theophrasti*)

AMARE = щириця колосиста (*Amaranthus retroflexus*)

XANST = овечий реп'яшок (*Xanthium strumarium*)

Таблиця 5

Пригнічення деяких ключових бур'янів у пшениці  
післясходова оцінка - % контролю

Спол.№	TRZAS	STEME	CHEAL	POLGO	Норма витрати (частини на мільйон)
14	0	70	70	90	250
23	20	30	90	98	125
41	10	20	90	100	250
46	0	50	100	100	31

TRZAS = пшениця (*Triticum aestivum*)

STEME = мокрець, зірочник середній (*Stellaria media*)

CHEAL = лобода біла (*Chenopodium album*)

POLGO = гірчак в'юнкий (*Polygonum convolvulus*)

33 Оцінка перед сходовою гербіцидною активністю

Насіння бажаних видів рослин, що тестуються, висівали у ґрунтову основу, одержану змішуванням суглинистого ґрунту (43 проценти мулу, 19 процентів глини і 38 процентів піску, з рН приблизно 8,1 та вмістом органічної речовини приблизно

1,5 проценти) і піску у співвідношенні 70:30. Ґрунтова основа містилася у пластикових горщиках з площею поверхні 113 квадратних сантиметрів. Коли було потрібно збільшити хороше проростання і життєздатність рослин, проводили фунгіцидну обробку і/або іншу хімічну або фізичну обробку.

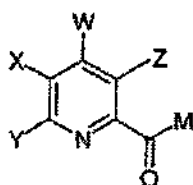
Зважену кількість кожної з сполук, що тесту-

ються, визначену за найбільш високою нормою витрати, яка тестується, вміщували у 20-мл скляну пляшечку і розчиняли у 4мл суміші 97:3 об/об (об'єм/об'єм) ацетону і диметилсульфоксиду для одержання концентрованих вихідних розчинів. Якщо сполука, що тестується, не розчинялася легко, суміш нагрівали і/або обробляли ультразвуком. Одержані вихідні розчини розбавляли сумішшю води та поверхово-активної речовини Tween®155 (99,9:0,1) для одержання розчинів для обробки з заданими концентраціями. Розчини, які містять найбільш високі концентрації, що тестуються, одержували розбавленням 2мл аліквот вихідного розчину 15мл суміші, а більш низькі концентрації одержували серійним розведенням вихідного розчину 2,5мл аліквоту кожного розчину відомої концентрації рівномірно розпилювали на поверхню ґрунту (113кв см) кожного засіяного горщика з використанням 5,0мл скляного шприца Cornwall, забезпеченого TeeJet TN-3 порожнистою кінцевою насадкою для повного покриття ґрунту у кожному

горщику. Контрольні горщики обприскували таким же чином водною сумішшю.

Оброблені горщики і контрольні горщики вміщували в оранжерею, підтримуючи приблизно 15-годинний фотоперіод і температуру приблизно 23-29°C протягом дня та 22-28°C протягом ночі. Поживні компоненти та воду додавали на регулярній основі і додаткове освітлення при необхідності забезпечували за допомогою розташованих вгорі метал-галогенових 1000-ватних ламп. Воду додавали шляхом поливу зверху. Через 3 тижні стан пророслих і вирослих рослин, що тестуються, у порівнянні з пророслими і вирослими необробленими рослинами визначали візуально та оцінювали у балах від 0 до 100 процентів, де 0 відповідав відсутності пошкодження і 100 відповідало повній загибелі або відсутності проростання. Деякі з тестованих сполук, використані норми застосування, види тестованих рослин і одержані результати наведені у таблицях 6-7.

Таблиця 6

Передсходовий % контроль

#	M	W	X	Y	Z	Контроль %			Норма витрати (частини на мільйон)
						IPONE	AMARE	ABUTH	
1	OH	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
2	O-2-EH <sup>2</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
3	O-Me	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
4	O-Et	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
5	O-Pr	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
6	O-i-Pr	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
7	O-Bu	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
8	O-пентил	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
9	O-гексил	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	98	100	280
10	O-BE <sup>3</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	280
11	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	85	0	85	560
12	O-Me	NHC(O)Me	H	Cl	Cl	100	100	95	560
13	O-Me	N(C(O)Me) <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	95	100	95	560
14	OH	NH <sub>2</sub>	H	Br	Cl	100	90	100	560
15	OH	NH <sub>2</sub>	H	F	Cl	100	100	100	560

41				57184			42		
16	OH	NH <sub>2</sub>	F	Br	F	80	70	0	560
17	OH	NH <sub>2</sub>	H	Br	Br	100	100	100	560
18	O-Me	NH <sub>2</sub>	Br	Br	Br	30	80	98	280
19	OH	NH <sub>2</sub>	F	Cl	Cl	100	100	100	560
20	OH	NH <sub>2</sub>	Br	Cl	Cl	100	100	100	560
21	OH	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	90	80	80	560
22	OH	NH <sub>2</sub>	O-Me	Cl	Cl	100	100	100	560
23	OH	NH <sub>2</sub>	S-Et	Cl	Cl	0	40	40	560
24	OH	NH <sub>2</sub>	S-Ph	Cl	Cl	30	20	50	560
25	O-Me	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	Cl	Cl	nt	Nt	nt	250
26	OH	NHMe	H	Cl	Cl	100	100	100	560
27	OH	NHEt	H	Cl	Cl	100	100	100	560
28	OH	NH-1-Pr	H	Cl	Cl	100	100	100	560
29	OH	NHBu	H	Cl	Cl	100	100	100	560
30	OH	NH(anil)	H	Cl	Cl	85	90	95	560
31	OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Cl	Cl	Cl	100	95	95	560
32	OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H	Cl	Cl	90	70	90	560
33	OH	NMe <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	98	560
34	OH	NMe(OH)	H	Cl	Cl	95	100	100	560
35	OH	NMe(OMe)	H	Cl	Cl	85	95	90	560
36	OH	піролідин	H	Cl	Cl	80	80	95	560
37	OH	пірол	H	Cl	Cl	95	100	100	560
38	O-Me	N <sub>3</sub>	H	Br	Cl	100	100	100	560
39	OH	NO <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	100	100	100	560
40	OH	N=CH(NMe <sub>2</sub> )	H	Cl	Cl	100	100	100	560
41	OH	NH <sub>2</sub>	H	Br	O-Me	85	40	90	280
42	OH	NH <sub>2</sub>	Cl	Br	O-Me	100	100	100	560
43	OH	NH <sub>2</sub>	Cl	Cl	F	70	30	80	140
44	OH	NH <sub>2</sub>	H	Cl	Br	100	100	100	560
45	O-Me	NH <sub>2</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	100	100	90	125
46	O-Me	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Cl	100	95	95	140
47	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-3,5-DCPh <sup>4</sup>	Cl	0	100	95	280
48	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-Ph	Cl	100	30	100	280
49	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-4-MeOPh <sup>5</sup>	Cl	0	0	0	70
50	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-4-MePh <sup>6</sup>	Cl	0	0	0	70
51	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-3,4-DCPh <sup>7</sup>	Cl	0	98	80	280
52	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-3-MePh <sup>8</sup>	Cl	70	20	50	560
53	OH	NH <sub>2</sub>	H	O-3-CPh <sup>9</sup>	Cl	100	0	100	560
54	OH	NH <sub>2</sub>	Cl	O-Ph	Cl	41	10	50	280
55	OH	NH <sub>2</sub>	F	O-3,4-DCPh <sup>7</sup>	Cl	100	95	100	250
56	OH	NH <sub>2</sub>	Cl	O-2-MP <sup>10</sup>	Cl	0	0	40	560

<sup>1</sup> сполука 39 являє собою N-оксид піридину

<sup>2</sup>O-2-EH = O-2-етилгексил

<sup>3</sup>O-BE = O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OBu

<sup>4</sup>O-3,5-DCPh = O-3,5-ДихлорC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

<sup>5</sup>O-4-MeOPh = O-4-МетоксиC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

<sup>6</sup>O-4-MePh = O-4-МетилC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

<sup>7</sup>O-3,4-DCPh = O-3,4-ДихлорC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

<sup>8</sup>O-3-MePh = O-3-МетилC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

<sup>9</sup>O-3-CPh = O-3-ХлорC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

<sup>10</sup>O-2-MP = O-2-Метилпропіл

NT = не досліджували

IPOHE = іпомея (*Ipomoea hederacea*)

AMARE = щириця колосиста (*Amaranthus retroflexus*)

ABUTH = канатник Теофраста (*Abutilon theophrasti*)

Таблиця 7

## ПЕРЕДСХОДОВА ГЕРБИЦИДНА АКТИВНІСТЬ % КОНТРОЛЮ

Спол №	Норма витрати, г/га	XANST	CHEAL	AMARE	ABUTH	EPHNL	ALOMY	ECHCG	DIGSA	SEFTA	SORBI	AVEFA
1	35	99	99	88	95	62	36	17	20	40	60	37
3	35	90	100	90	95	20	нт	20	40	40	30	10
14	35	100	100	100	100	70	60	40	80	98	50	40
42	35	98	90	60	80	40	30	30	30	30	20	30

нт - не тестували

XANST = овечий реп'яшок (*Xanthium strumarium*)ABUTH = канатник Теофраста (*Abutilon theophrasti*)ALOMY = лисохвіст мишохвостоподібний (*Alopecurus myosuroides*)DIGSA = росичка кров'яна (*Digitaria sanguinalis*)SORBI = оранжеве сорго (*Sorghum bicolor*)CHEAL = лобода біла (*Chenopodium album*)AMARE = щириця колосиста (*Amaranthus retroflexus*)EPHNL = молочай дикий (*Euphorbia heterophylla*)ECHCG = куряче просо (*Echinochloa crus-galli*)SEFTA = мишій (*Setaria faberi*)AVEFA = дикий овес (*Avena fatua*)

34 Норма витрати і тестування пасовищних культур

Норми витрати визначали на основі 5 застосованих доз. Найбільш висока норма витрати (X) з подальшим серійним розведенням 1/2X, 1/4X, 1/8X і 1/16X. Вимоги до сполуки базуються на об'ємі носія 187 л/га, описі до системи доставки (подачі матеріалу) (рейковий розпилювач Mandel) та можливості одержання 24мл технічного складу речовини, що розпилюється, яка може бути розбавлена і надлишкової кількості (перевитрати) у розпилювачі.

Доза г/га - X мг

187л/га 24мл

Приклад	Вихідна норма витрати X (г/га)	мг потрібно
	560	71,9
	280	35,9
	14070	17,95 8,9

Усі технічні речовини готували у вигляді складів у суміші 97:3 (ацетон ДМСО) з 0,25% X-77. Загальний об'єм розчинника підтримували з точністю щонайменше у 7%. Підвісний рейковий розпилю-

вач Mandel, калібрований для доставки 187л/га, використовували для всіх обробок, що застосовуються, (післясходові). Піклорам включали як порівняльну обробку.

Розчини наносили механізованим рейковим розпилювачем за наступних показників обладнання:

Форсунка 8002E

Швидкість 2 милі за годину (3,2км/година)

Тиск розпилення 40фунтів/кв дюйм (276КПа)

Висота розпилення 17 дюймів (43см) над поверхнею рослин

Це забезпечувало об'єм розпилення 187л/га

Процент регулювання бур'янів (згорілі) оцінювали через 3 тижні після обробки. Використовували візуальний контроль у лінійній шкалі 0-100, де 0 представляє відсутність регулювання і 100 представляє повне регулювання. Оцінка згорілих проводилася для однорічних і багаторічних видів бур'янів. Деякі з тестованих сполук, використані норми застосування, види протестованих рослин і результати наведені у таблицях 8-10.

Таблиця 8

Солі сполуки 1

Післясходова GR<sub>50</sub> г/га

сіль	CASOB	CONAR	CIRAR
вільна кислота	11	59	47
калієва сіль	<8,8	36	27
сіль аміну	<8,8	34	37
сіль диметиламіну	11,8	>140	43
сіль моноетаноламіну	11	20	18
сіль триетиламіну	<8,8	16	<8,8
сіль триізопропаноламіну	11	20	43

CASOB = різуха канадська (*Cassia obtusifolia*)CONAR = в'юнок польовий (*Convolvulus arvensis*)CIRAR = будяк польовий (*Cirsium arvense*)

3-тижнева оцінка

Таблиця 9

Регулювання декількох ключових бур'янів на пасовищі

Післясходова оцінка - % контролю

Спол №	AGRCR	CIRAR	RUMOB	AMBEL	Норма витрати (г/га)
3	30	90	100	100	70
6	30	95	100	93	70
26	10	90	100	нт	70
23	30	80	100	85	70

AGRCR = пирій гребінчастий (*Agropyron cristatum*) (трав'яниста культура)CIRAR = будяк польовий (*Cirsium arvense*)RUMOB = щавель широколистий (*Rumex obtusifolia*)AMBEL = амброзія звичайна (*Ambrosia artemisiifolia*)

3-тижнева оцінка

нт = не тестували