



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103540

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

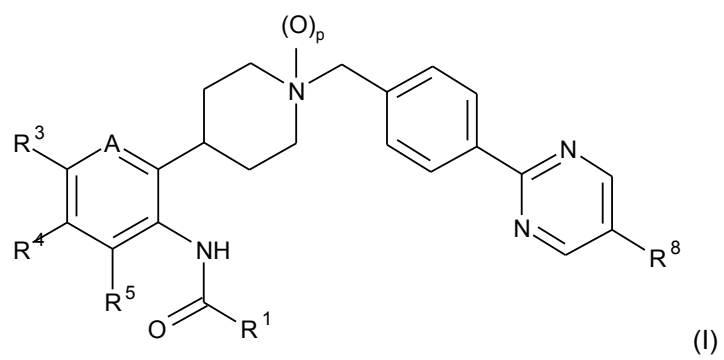
(21) Номер заявки:	а 2012 00783	(72) Винахідник(и):	Кассеір Жером Ів (FR/CH), Піттерна Томас (AT/CH), Корсі Камілла (IT/CH), Майєнфіш Петер (CH)
(22) Дата подання заявки:	07.06.2010	(73) Власник(и):	СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.10.2013	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09164662.0	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006003494, A, 12.01.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.07.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.02.2012, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.10.2013, Бюл.№ 20		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2010/057907, 07.06.2010		

(54) ІНСЕКТИЦИДНІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Сполука формули (I), де А означає CR² або N; р дорівнює 0 або 1; R¹ означає пірид-4-ил, необов'язково містить один або два замісники, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, C₁-C₃алкілу, C₁-C₃галоалкілу або C₁-C₃алкокси; R² означає водень, галоген, C₁-C₃галоалкіл або C₁-C₃галоалкокси; R³ та R⁴ незалежно означають водень, галоген, ціано, C₁-C₈алкіл, C₁-C₈галоалкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈галоалкеніл, C₃-C₈циклоалкіл, C₃-C₈галоциклоалкіл, C₁-C₈алкокси, C₁-C₈галоалкокси, C₁-C₈алкілтіо або C₁-C₈галоалкілтіо; R⁵ означає водень або галоген; R⁸ означає водень, галоген, ціано, C₁-C₈алкіл, C₁-C₈галоалкіл, C₃-C₈циклоалкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈галоалкеніл, C₂-C₈алкініл, C₁-C₈алкокси чи C₁-C₈галоалкокси або її сіль. Композиція на її основі та спосіб боротьби з комахами, акаридами, нематодами або молюсками.

UA 103540 C2

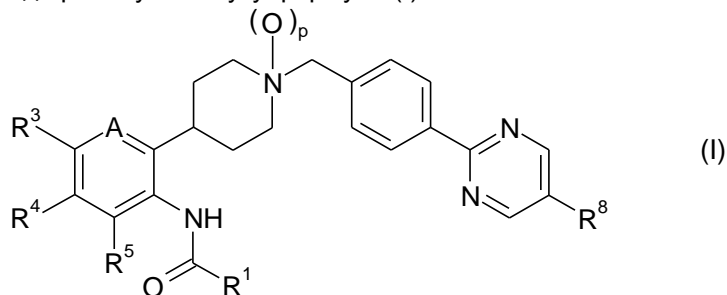


Предметом цього винаходу є певні похідні піперидину, процеси їх отримання, інсектицидні, акарицидні, молюскоцидні та нематоцидні композиції, до складу яких вони входять, а також методи їх застосування для боротьби зі шкідниками - комахами, акаридами, молюсками (слимаками) та нематодами.

5 Похідні піперидину з інсектицидними властивостями описані, наприклад, у публікації WO 2006/003494.

Авторами цієї розробки було виявлено, що певні піперидини маю покращені інсектицидні властивості.

Отже, цей винахід пропонує сполуку формули (I):



де

A означає $\mathbb{C}R^2$ або \mathbb{N} ;

р дорівнює 0 або 1;

R¹ означає пірид-4-ил, як варіант - заміщений одним або двома заміщувачами, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, C₁-C₃алкілу, C₁-C₃галоалкілу або C₁-C₃алкоксі;

R^2 означає водень, галоген, C_1 - C_3 галоалкіл або C_1 - C_3 галоалкоксі;

R³ та R⁴ незалежно означають водень, галоген, ціано, C₁-C₈алкіл, C₁-C₈галоалкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈галоалкеніл, C₃-C₈циклоалкіл, C₃-C₈галоциклоалкіл, C₁-C₈алкоксі, C₁-C₈галоалкоксі, C₁-C₈алкілтію або C₁-C₈галоалкілтію;

R⁵ означає водень або галоген; а

R⁸ означає водень, галоген, ціано, C₁-C₈алкіл, C₁-C₈галоалкіл, C₃-C₈циклоалкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈галоалкеніл, C₂-C₈алкініл, C₁-C₈алкокси чи C₁-C₈галоалкокси або сіль цих сполук.

Сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді різних геометричних або оптичних ізомерів або таутомерних форм. Цей винахід охоплює усі такі ізомери й таутомери та їх суміші у всіх пропорціях, а також ізомерні форми, такі як дейтеровані сполуки.

Кожен алкільний фрагмент, самостійно чи у складі більшої групи (такої як алкоксі або алкілтіо), являє собою прямий або розгалужений ланцюг, наприклад, метил, етил, *n*-пропіл, ізо-пропіл, *n*-бутил, сек-бутил, ізо-бутил чи трет-бутил. Алкільні групи оптимально є алкільними групами C₁-C₆, оптимальніше - C₁-C₄, найоптимальніше - C₁-C₃.

Алкенільні та алкінільні фрагменти можуть являти собою прямі або розгалужені ланцюги, а алкенільні фрагменти, залежно від обставин, можуть мати конфігурацію(E)- або (Z)-. Прикладами є вініл, аліл та пропаргіл. Алкенільні та алкінільні групи оптимально є алкенільними або алкінільними групами C_2-C_6 , оптимальніше - C_2-C_4 , найоптимальніше - C_2-C_3 .

Галоген означає фтор, хлор, бром чи йод.

Галогеналкільні групи (самостійно чи у складі більшої групи, такої як галоалкокі або галоалкіліі) являють собою алкільні групи, заміщені одним чи кількома, однаковими чи різними атомами галогену, наприклад, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$.

Галоалкенілі являє собою алкенільні групи, заміщені одним чи кількома, однаковими чи різними атомами галогену, наприклад, $-\text{CH}=\text{CF}_2$ або $-\text{CCl}=\text{CClF}$.

Галоалкенільні групи - це, відповідно, алкенільні групи, які заміщені одним чи кількома, однаковими чи різними атомами галогену, наприклад, $-\text{CH}=\text{CF}_2$ або $-\text{CCl}=\text{CClF}$.

Циклоалкільні групи можуть бути моноциклічними або біциклічними та - як варіант - бути заміщені однією чи кількома метильними групами. Циклоалкільні групи оптимально містять від 3 до 8 атомів вуглецю, оптимальніше - від 3 до 6 атомів вуглецю. Прикладами моноциклічних циклоалкільних груп є циклопропіл, 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопропіл, циклобутил, цикlopентил та циклогексил.

Галоциклоалкільні групи - це циклоалкільні групи, які заміщені одним чи кількома, однаковими чи різними атомами галогену, та можуть - як варіант - бути заміщені однією чи кількома метильними групами. Прикладами моноциклічних галоциклоалкільних груп є 2,2-дихлорциклопропіл, 2,2-дихлор-1-метилциклопропіл та 2-хлор-4-фтор-циклогексил.

Оптимальними групами та значеннями для R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 та R^8 у будь-якому поєднанні є

ті, що вказані нижче.

Оптимально R^1 означає пірид-4-ил, як варіант - заміщений одним або двома заміщувачами, кожен з яких незалежно вибраний з фтору, хлору, броду, метилу, дифторметилу, хлордифторметилу, трифторметилу або метоксі; оптимальніше R^1 означає пірид-4-ил, як варіант - заміщений одним або двома заміщувачами, кожен з яких незалежно вибраний з фтору, хлору або метилу; найоптимальніше R^1 означає пірид-4-ил, заміщений одним або двома заміщувачами, кожен з яких незалежно вибраний з фтору або хлору. Оптимально один заміщувач займає позицію №2 у кільці пірид-4-илу, а другий заміщувач - як варіант - займає позицію № 5 або 6 у кільці пірид-4-илу. Прикладами найоптимальніших груп R^1 є 2-фторпірид-4-ил, 2-хлорпірид-4-ил, 2,5-дихлорпірид-4-ил, а також 2,6-дихлорпірид-4-ил.

Оптимально R^2 означає водень або галоген.

Оптимальніше R^2 означає водень, фтор або хлор.

Ще оптимальніше R^2 означає водень або фтор.

Найоптимальніше R^2 означає водень.

Оптимально R^3 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкоксі, C_1 - C_6 галоалкоксі, C_1 - C_6 алкілтіо або C_1 - C_6 галоалкілтіо.

Оптимальніше R^3 означає водень, фтор, хлор, бром, ціано, метил, ізо-пропіл, фторметил, дифторметил, трифторметил, гептафтор-ізо-пропіл, вініл, циклопропіл, метоксі, етоксі, дифформетоксі, трифформетоксі, 2,2,2-трифторетоксі або трифформетилтіо.

Ще оптимальніше R^3 означає водень, фтор, хлор, бром, дифформетил, трифформетил, гептафтор-ізо-пропіл, вініл, циклопропіл, метоксі, дифформетоксі, трифформетоксі або 2,2,2-трифторетоксі.

Навіть ще оптимальніше R^3 означає водень, фтор, хлор, бром, трифформетил, циклопропіл або трифформетоксі.

Найоптимальніше R^3 означає трифформетил.

Оптимально R^4 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкоксі, C_1 - C_6 галоалкоксі, C_1 - C_6 алкілтіо або C_1 - C_6 галоалкілтіо.

Оптимальніше R^4 означає водень, фтор, хлор, бром, метил, ізо-пропіл, фторметил, дифформетил, трифформетил, гептафтор-ізо-пропіл, вініл, циклопропіл, метоксі, етоксі, дифформетоксі, трифформетоксі або 2,2,2-трифторетоксі.

Ще оптимальніше R^4 означає водень, фтор, хлор, метил або трифформетил.

Найоптимальніше R^4 означає водень.

Оптимально R^5 означає водень, фтор, хлор або бром.

Оптимальніше R^5 означає водень або фтор.

Найоптимальніше R^5 означає водень.

Оптимально R^8 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 галоалкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 алкоксі або C_1 - C_6 галоалкоксі.

Оптимальніше R^8 означає водень, фтор, хлор, бром, ціано, метил, трифформетил, циклопропіл, етиніл, метоксі або трифформетоксі.

Ще оптимальніше R^8 означає водень, фтор, хлор, бром, трифформетил або трифформетоксі.

Навіть ще оптимальніше R^8 означає фтор або хлор.

Найоптимальніше R^8 означає хлор.

Одним з оптимальних варіантів здійснення є сполуки формули (Ia), у якій R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 відповідають визначенню для сполуки формули (I), А означає CR^2 , а р дорівнює 0. Переваги щодо R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 ідентичні вказаним для сполуки формули (I).

Іншим оптимальним варіантом здійснення є сполуки формули (Ib), у якій R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 відповідають визначенню для сполуки формули (I), А означає N, а р дорівнює 0. Переваги щодо R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 ідентичні вказаним для сполуки формули (I).

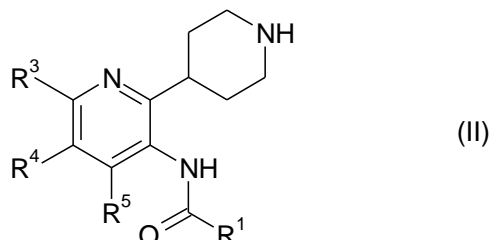
Ще одним оптимальним варіантом здійснення є сполуки формули (Ic), у якій R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 відповідають визначенню для сполуки формули (I), А означає CR^2 , а р дорівнює 1. Переваги щодо R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 ідентичні вказаним для сполуки формули (I).

Оптимальним варіантом здійснення є сполуки формули (Id), у якій R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 відповідають визначенню для сполуки формули (I), А означає N, а р дорівнює 1. Переваги щодо R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 ідентичні вказаним для сполуки формули (I).

Ще одним оптимальним варіантом здійснення є солі формули (Ie), у якій R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 відповідають визначенню для сполуки формули (I), А означає CR^2 , р дорівнює 0, а сіль утворюється шляхом обробки будь-якою кислотою з перелічених нижче: соляної, оцтової, 2-хлорбензойної, 2-гідроксibenзойної, етансульфонової, 3-гідроксипропан-1-сульфонової, метансульфонової, (4-метилфеніл)сульфонової (толуол-4-сульфонової кислоти), 3-феноксипропіонової, фосфорної, 2,3,4,5-тетрагідроксі-6-оксогексанової, тридеканової,

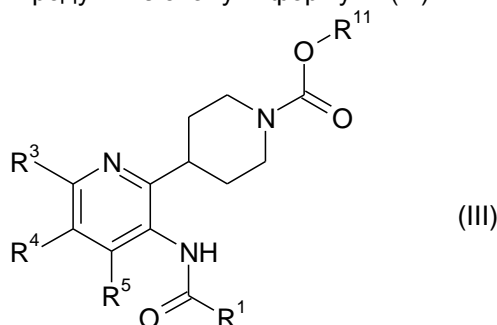
трифтороцтової, глюкоренової або саліцилової кислоти. Переваги щодо R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 ідентичні вказаним для сполуки формули (I). Оптимально кислотою є оцтова або соляна кислота.

Оптимальним варіантом здійснення є солі формули (If), у якій R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 відповідають визначенню для сполуки формули (I), А означає N, р дорівнює 0, а сіль утворюється шляхом обробки кислотою згідно з визначенням для сполуки формули (Ie). Переваги щодо R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 ідентичні вказаним для сполуки формули (I). Оптимально кислотою є оцтова або соляна кислота. Певні проміжні сполуки є новими і таким чином становлять ще один варіант цього винаходу. Однією з таких груп проміжних сполук є сполуки формули (II):



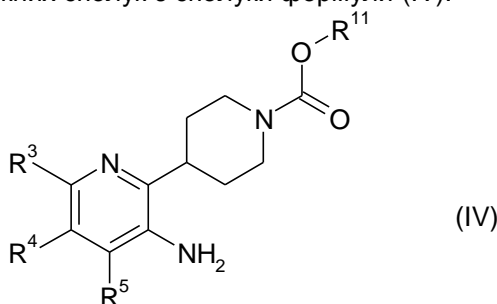
де R^1 , R^3 , R^4 та R^5 відповідають визначенню для сполуки формули (I). Переваги щодо R^1 , R^3 , R^4 та R^5 ідентичні вказаним для сполуки формули (I).

Іншою групою проміжних продуктів є сполуки формули (III):



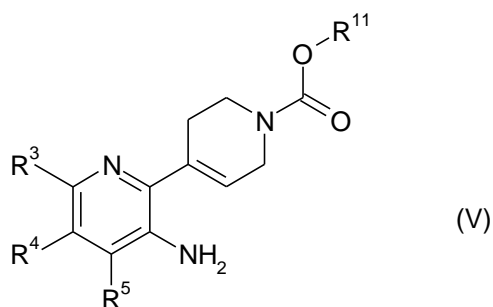
де R^1 , R^3 , R^4 та R^5 відповідають визначенню для сполуки формули (I), а R^{11} означає C_1 - C_6 алкіл, такий як трет-бутил, C_2 - C_6 алкеніл, такий як аліл, або бензил, як варіант - заміщений одним-трьома заміщувачами, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галоалкілу, C_1 - C_6 алкоксі або C_1 - C_6 галоалкоксі. Переваги щодо R^1 , R^3 , R^4 та R^5 ідентичні вказаним для сполуки формули (I). R^{11} оптимально означає трет-бутил.

Ще іншою групою проміжних сполук є сполуки формули (IV):



де R^3 , R^4 та R^5 відповідають визначенню для сполуки формули (I), або R^3 та R^5 означають водень, R^4 означає фтор, хлор чи трифторметил, а R^{11} відповідає визначенню для сполуки формули (III). Переваги щодо R^3 , R^4 та R^5 ідентичні вказаним для сполуки формули (I). Переваги щодо R^{11} ідентичні вказаним для сполуки формули (III).

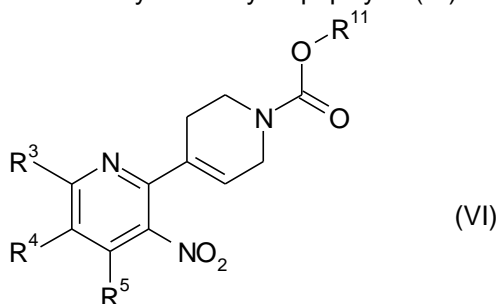
Ще однією групою проміжних сполук є сполуки формули (V):



де R^3 , R^4 та R^5 відповідають визначенню для сполуки формули (I), або R^3 та R^5 означають водень, R^4 означає фтор, хлор чи трифторметил, а R^{11} відповідає визначенню для сполуки формули (III). Переваги щодо R^3 , R^4 та R^5 ідентичні вказаним для сполуки формули (I).

5 Переваги щодо R^{11} ідентичні вказаним для сполуки формули (III).

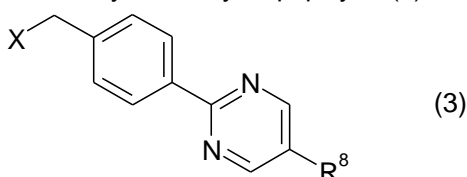
Наступною групою проміжних сполук є сполуки формули (VI):



де R^3 , R^4 та R^5 відповідають визначенню для сполуки формули (I), а R^{11} відповідає визначенню для сполуки формули (III). Переваги щодо R^3 , R^4 та R^5 ідентичні вказаним для сполуки формули (I). Переваги щодо R^{11} ідентичні вказаним для сполуки формули (III).

10

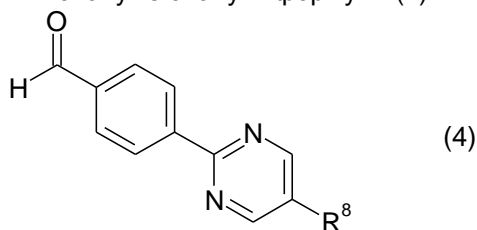
Ще однією групою проміжних сполук є сполуки формули (3):



де R^8 відповідає визначенню для сполуки формули (I), а X означає хлор або бром. Переваги щодо R^8 ідентичні вказаним для сполуки формули (I). Оптимально X означає хлор.

15

Ще однією групою проміжних сполук є сполуки формули (4):



де R^8 відповідає визначенню для сполуки формули (I). Переваги щодо R^8 ідентичні вказаним для сполуки формули (I).

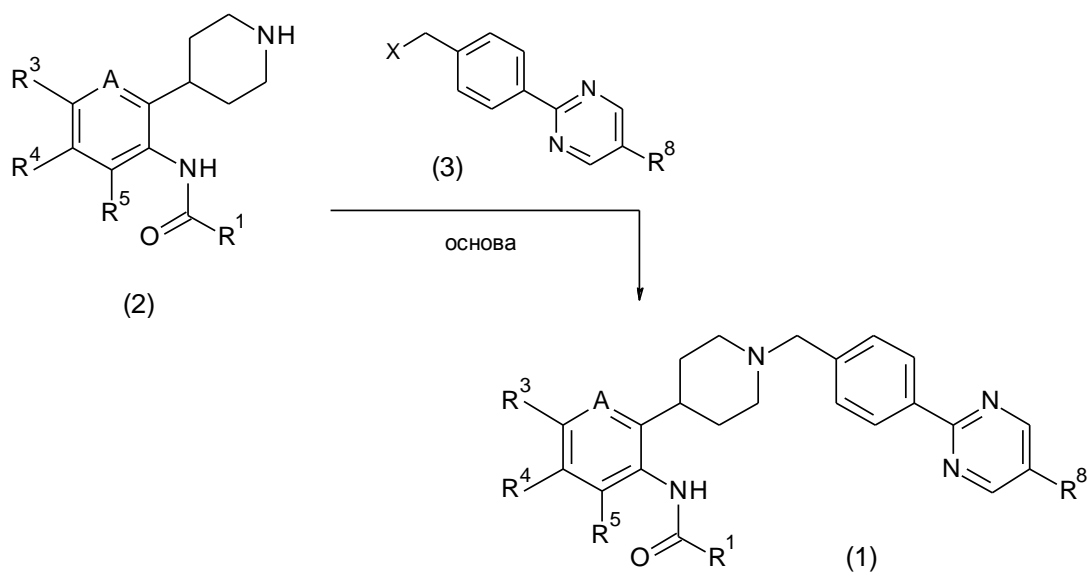
Сполуки, що є предметом цього винаходу, можна отримати різними методами відповідно до опису в публікації WO 2006/003494. Наприклад, сполуки формули (I) можуть бути отримані згідно зі схемами 1, 2 та 3.

20

Таким чином, сполуку формули (1), де A, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 та R^8 відповідають визначенню для сполуки формули (I), можна отримати зі сполуки формули (2), де A, R^1 , R^3 , R^4 та R^5 відповідають визначенню для сполуки формули (I), шляхом реакції зі сполукою формули (3), де R^8 відповідає визначенню для сполуки формули (I), а X означає заміщену групу, таку як галогенід (наприклад, хлорид, бромід чи йодид) або сульфат (наприклад, мезилат чи тозилат), у присутності основи, такої як третинний амін (наприклад, діізопропілетиламін чи триетиламін), в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, ацетонітрил чи N, N-диметилформамід, за температури від 0 °C до 100 °C, зазвичай за кімнатної температури, як показано на схемі 1.

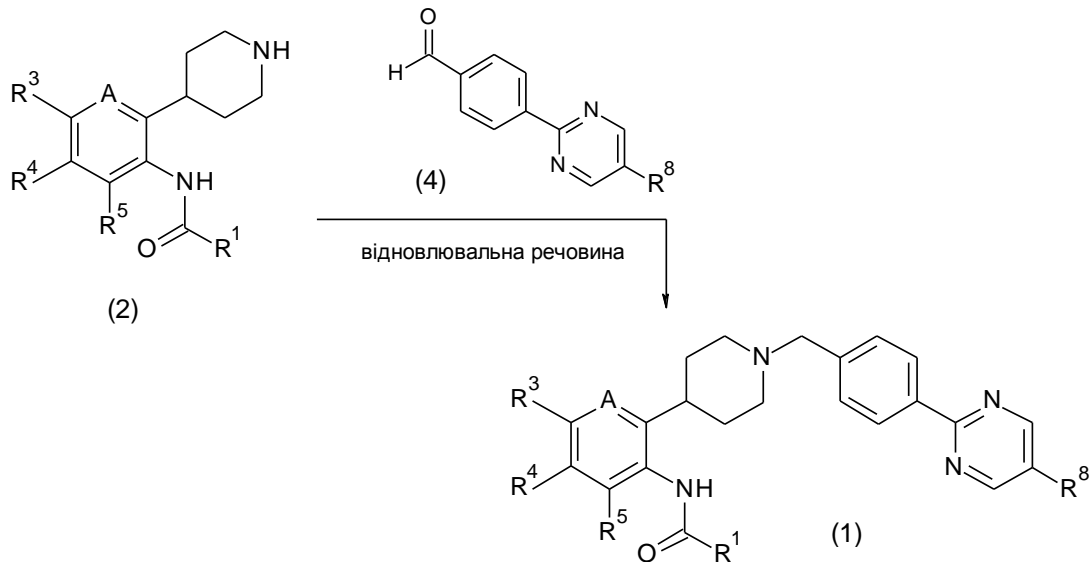
25

Схема 1



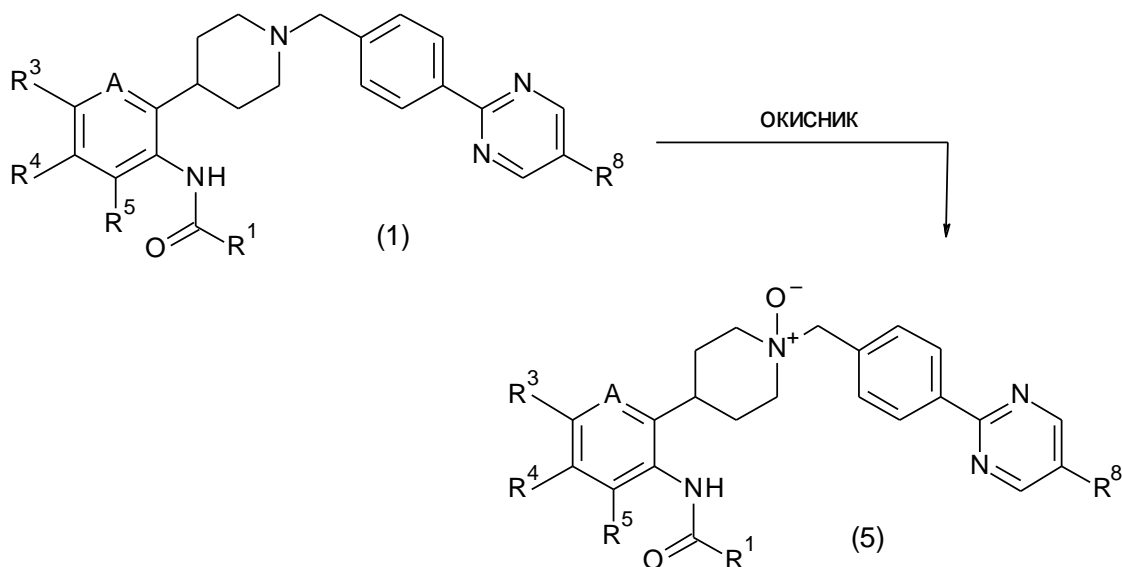
- 5 Як варіант, сполуку формули (1), згідно з наведеним вище визначенням, можна отримати зі
 сполуки формули (2), згідно з наведеним вище визначенням, шляхом реакції з альдегідом
 формули (4), де R⁸ відповідає визначенню для сполуки формули (I), у присутності
 відновлювальної речовини, такої як (триацетоксі)боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію чи
 боран і т.п., в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, метанол чи етанол, за
 10 температури від 0 °C до 100 °C, зазвичай за кімнатної температури, як показано на схемі 2.

Схема 2



- Сполуки формули (2) можна отримати згідно з описом у публікації WO 2006/003494.
 15 Приклади таких методів можна знайти у прикладах приготування.
 Сполуки формул (3) та (4) або є відомими сполуками, або можуть бути отримані за
 допомогою відомих фахівцю методів. Приклади таких методів можна знайти у прикладах
 отримання.

20 Схема 3



N-оксиди формули (5) можна отримати шляхом окиснення сполуки формули (1) окисником, таким як пероксид водню чи 3-хлорпероксibenзойна кислота, в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, етанол, метанол чи вода або суміш розчинників, за температури від -78 °C до 100 °C, зазвичай за кімнатної температури, як показано на схемі 3.

Сполука формули (I) має покращені пестицидні властивості. Наприклад, такі сполуки можуть мати підвищену інсектицидну активність та/або покращену світлостійкість.

Сполуки формули (I) можна використовувати для боротьби з нашествиями комах-шкідників, таких як Lepidoptera, Diptera, Hemiptera, Thysanoptera, Orthoptera, Dictyoptera, Coleoptera, Siphonaptera, Hymenoptera та Isoptera, а також з іншими безхребетними шкідниками, як наприклад акариди, нематоди та молюски. Надалі комахи, акариди, нематоди й молюски разом йменуються шкідниками. Шкідники, з якими можна боротися за допомогою сполук, що є предметом цього винаходу, включають шкідників, що мають відношення до сільськогосподарства (в це поняття входить вирощування культур для отримання харчових продуктів та волоконних продуктів), городництва та тваринництва, утримання домашніх тварин, лісництва і зберігання продуктів рослинного походження (таких як фрукти, зерно та деревина); шкідників, які мають відношення до пошкодження штучних споруд і переносу хвороб людини та тварин, а також надокучливих шкідників (таких як мухи).

Приклади видів шкідників, з якими можна боротися за допомогою сполук формули (I), включають: *Myzus persicae* (тля), *Aphis gossypii* (тля), *Aphis fabae* (тля), *Lygus* spp. (клопи), *Dysdercus* spp. (клопи), *Nilaparvata lugens* (дelfацида), *Nephotettix inciticeps* (цикадка), *Nezara* spp. (щитники), *Euschistus* spp. (щитники), *Leptocoris* spp. (щитники), *Frankliniella occidentalis* (трипс), *Thrips* spp. (трипс), *Leptinotarsa decemlineata* (колорадський жук), *Anthonomus grandis* (довгоносик бавовняний), *Aonidiella* spp. (кокцидові), *Trialeurodes* spp. (білокрилки), *Bemisia tabaci* (білокрилка), *Ostrinia nubilalis* (метелик кукурудзяний), *Spodoptera littoralis* (бавовняна совка), *Heliothis virescens* (тютюнова совка), *Helicoverpa armigera* (бавовняна совка), *Helicoverpa zea* (бавовняна совка), *Sylepta derogata* (бавовняна вогнівка), *Pieris brassicae* (капустяна білянка), *Plutella xylostella* (міль капустяна), *Agrotis* spp. (совки), *Chilo suppressalis* (жовта рисова вогнівка), *Locusta migratoria* (сарана), *Chortiocetes terminifera* (сарана), *Diabrotica* spp. (личинки, що пошкоджують коріння), *Panonychus ulmi* (червоний плодовий кліщ), *Panonychus citri* (червоний цитрусовий кліщ), *Tetranychus urticae* (павутинний звичайний кліщ), *Tetranychus cinnabarinus* (червоний павутинний кліщ), *Phyllocoptruta oleivora* (цитрусовий кліщ), *Polyphagotarsonemus latus* (оранжерейний прозорий кліщ), *Brevipalpus* spp. (плоскі кліщі), *Voophilus microplus* (південний кліщ), *Dermacentor variabilis* (іксодовий собачий кліщ), *Stenoccephalides felis* (блоха кошача), *Liriomyza* spp. (листовий мінер), *Musca domestica* (муха кімнатна), *Aedes aegypti* (комар), *Anopheles* spp. (комари), *Culex* spp. (комари), *Lucilia* spp. (м'ясні мухи), *Blattella germanica* (тарган), *Periplaneta americana* (тарган), *Blatta orientalis* (тарган), терміти сімейства *Mastotermitidae* (терміти дарвінів) (наприклад, *Mastotermes* spp.), *Kalotermitidae* (деревоїдні терміти) (наприклад, *Neotermes* spp.), *Rhinotermitidae* (носаті терміти) (наприклад, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus*, і *R. santonensis*) та *Termitidae* (наприклад, *Globitermes sulfureus*), *Solenopsis geminata* (мураха

вогняна), *Monomorium pharaonis* (фараонова мураха), *Damalinia* spp. і *Linognathus* spp. (пухоїди та воші), *Meloidogyne* spp. (галові нематоди), *Globodera* spp. та *Heterodera* spp. (цистоутворюючі нематоди), *Pratylenchus* spp. (галові нематоди), *Rhizopholus* spp. (бананові нематоди, які прогризають ходи), *Tylenchulus* spp. (цитрусові нематоди), *Haemonchus contortus* (гельмінт),
 5 *Caenorhabditis elegans* (оцтова нематода), *Trichostrongylus* spp. (нематоди шлунково-кишкового тракту) і *Deroceras reticulatum* (слимак).

Таким чином, винахід пропонує метод боротьби з комахами, акаридами, нематодами або молюсками, який полягає у нанесенні достатньої для знищення комах, акарид, нематод або молюсків кількості сполуки формули (I) або композиції, до складу якої входять сполуки формули (I), на шкідника, місцезнаходження шкідника, переважно рослину, або на рослину, чутливу до атаки шкідника. Сполуки формули (I) переважно використовуються проти комах, акарид або нематод.

Термін "рослина", як він використовується тут, включає саджанці, кущі та дерева.

Під "сільськогосподарськими культурами" слід розуміти також культури, які були зроблені
 15 стійкими до гербіцидів або класів гербіцидів (наприклад, ALS-, GS-, EPSPS-, PPO- та HPPD-інгібітори) за допомогою методів селекції або за допомогою генної інженерії. Прикладом сільськогосподарської культури, яку було зроблено стійкою до імідазолінонів, наприклад імазамоксу, за допомогою традиційних методів селекції, є суріпиця (канола) Clearfield®. Прикладами сільськогосподарських культур, які було зроблено стійкими до гербіцидів за
 20 допомогою методів генної інженерії є, наприклад, стійкі до гліфосату та глюфосинату різновиди кукурудзи, доступні в продажі під торговими назвами RoundupReady® та LibertyLink®.

Під "сільськогосподарськими культурами" також слід розуміти культури, які були зроблені стійкими до комах-шкідників за допомогою методів генної інженерії, наприклад Bt-кукурудза (стійка до кукурудзяного метелика), Bt-бавовна (стійка до бавовняного довгоносика), а також Bt-картопля (стійка до колорадського жука). Прикладами Bt-кукурудзи є гібриди кукурудзи Bt 176 від NK® (Syngenta Seeds). Прикладами трансгенних рослин, що містять один або більше генів, які визначають стійкість до інсектицидів і відсіч атаки одного або більше токсинів, є KnockOut® (кукурудза), Yield Gard® (кукурудза), NuCOTIN33B® (бавовна), Bollgard® (бавовна), NewLeaf® (картопля), NatureGard® та Protexcta®.

Посіви цих рослин або їх насіннєвий матеріал можуть бути стійкими до гербіцидів і в той же час стійкими до поїдання комахами ("складені" трансгенні явища). Наприклад насінина може мати здатність продукувати інсектицидний білок Cry3 і в той же час бути стійкою до гліфозату.

Під "сільськогосподарськими культурами" також слід розуміти культури, отримані за допомогою традиційних методів селекції або генної інженерії, які містять так звані вихідні властивості (output traits) (наприклад, покращена стійкість до зберігання, вища поживна цінність та покращений смак).

Для обробки шкідника, місцезнаходження шкідника або рослини, чутливої до атаки шкідника, сполукою формули (I) у якості інсектициду, акарициду, нематоциду або молюскоциду зі сполуки формули (I) зазвичай утворюють композицію, у яку окрім сполуки формули (I) входять
 40 придатний розріджувач або носій та, як варіант, поверхнево-активна речовина (ПАР). ПАР - це хімічні речовини, здатні змінити характеристики граничного шару (наприклад, рідкий/твердий, рідкий/газоподібний або рідкий/рідкий граничний шар) шляхом зниження поверхневого натягу, тим самим приводячи до змін інших характеристик (наприклад, розсіювання, емульгування та змочування). Бажано, щоб усі композиції (як тверді, так і рідкі препаративні форми) складали за
 45 вагою від 0,0001 % до 95 %, ще краще від 1 % до 85 %, наприклад від 5 % до 60 %, сполуки формули (I). Композиція зазвичай використовується для боротьби зі шкідниками таким чином, щоб сполука формули (I) використовувалася у нормі від 0,1 г до 10 кг на гектар, краще - від 1 г до 6 кг на гектар, ще краще - від 1 г до 1 кг на гектар.

При застосуванні сполуки формули (I) для протравлювання насіння норма її внесення складає від 0,0001 г до 10 г (наприклад, 0,001 г або 0,05 г), краще - від 0,005 г до 10 г, ще краще - від 0,005 г до 4 г на кілограм насіння.

В іншому варіанті цей винахід пропонує інсектицидну, акарицидну, нематоцидну або молюскоцидну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки формули (I) для боротьби зі шкідниками-комахами, акаридами, нематодами або молюсками, та придатний для неї носій або
 55 розріджувач. Переважно композиція є інсектицидною, акарицидною, нематоцидною або молюскоцидною.

У ще одному варіанті цей винахід пропонує метод боротьби зі шкідниками в осередку їх скупчення, який полягає в обробці шкідників або осередку їх скупчення ефективною для боротьби з комахами, акаридами, нематодами чи молюсками кількістю композиції, що містить
 60 сполуку формули (I). Сполуки формули (I) переважно використовуються проти комах, акарид

або нематод.

Композиції можна вибирати з декількох типів препаративних форм, включаючи пилоподібні порошки (ПП), водорозчинні порошки (ВП), водорозчинні гранули (РГ), гранули, що диспергуються у воді (ВГ), порошки, що змочуються (ВП), гранули (ГР) (повільного або швидкого вивільнення), розчинні концентрати (РК), рідини, що змішуються з маслом (МР), рідини для ультрамалооб'ємного внесення (УР), концентрати, що емульгуються (КЕ), концентрати, що диспергуються (КД), емульсії (як типу "масло (олія) у воді" (ЕВ), так і типу "вода у маслі (олії)" (ЕМ)), мікроемульсії (МЕ), концентрати суспензій (КС), аерозолі, препаративні форми для утворення туману/диму, капсульні суспензії (СК) і препаративні форми для обробки насінин. Вибрана препаративна форма у будь-якому окремому випадку буде залежати від конкретної поставленої мети та фізичних, хімічних і біологічних характеристик сполуки формули (І).

Пилоподібні порошки (ПП) можна приготувати шляхом змішування сполуки формули (І) з одним або більше твердих розріджувачів (наприклад, природні глини, каолін, пірофіліт, бентоніт, глинозем, монтморилоніт, діатоміт, крейда, діатомова земля, фосфати кальцію, карбонати кальцію й магнію, сірка, вапняк, тонкі порошки, тальк та інші органічні та неорганічні тверді носії) та механічного розтирання суміші до отримання тонкоподрібненого порошку.

Водорозчинні порошки (ВП) можна приготувати шляхом змішування сполуки формули (І) з однією або більше водорозчинних неорганічних солей (таких як гідрокарбонат натрію, карбонат натрію або сульфат магнію) або однієї чи більше водорозчинних органічних порід (таких як полісахарид) та, як варіант, одним або більше змочуючих агентів, одним або більше диспергуючих агентів чи сумішшю згаданих агентів для покращення ступеню дисперсності/розчинності у воді. Далі суміш розтирають до отримання тонкоподрібненого порошку. Аналогічні композиції також можна гранулювати для отримання водорозчинних гранул (РГ).

Порошки, що змочуються (ЗП), можна приготувати шляхом змішування сполуки формули (І) з одним або більше твердих розріджувачів чи носіїв, одним або більше змочуючих агентів та, краще, одним або більше диспергуючих агентів і, як варіант, одним або більше суспендуючих агентів для полегшення диспергування у рідинах. Далі суміш розтирають до отримання тонкоподрібненого порошку. Аналогічні композиції також можна гранулювати для отримання гранул, що диспергуються у воді (ВГ).

Гранули (ГР) можна отримати або шляхом гранулювання суміші сполуки формули (І) та одного або більше порошкоподібних твердих розріджувачів або носіїв, або з попередньо утворених пустих гранул шляхом абсорбування сполуки формули (І) (або її розчину у придатному агенті) у пористому гранульованому матеріалі (такому як пемза, атапульгітова глина, фулерова земля, діатоміт, діатомова земля або перемолоті серцевини качанів кукурудзи) або шляхом абсорбування сполуки формули (І) (або її розчину у придатному агенті) у твердому заповнювачі (такому як піски, силікати, природні карбонати, сульфати або фосфати) та висушування за необхідності. Для сприяння абсорбуванню або адсорбуванню речовини широко використовуються такі агенти, як розчинники (такі як аліфатичні й ароматичні нафтові розчинники, спирти, ефіри, кетони та складні ефіри) й липкі речовини (такі як полівініл ацетати, полівінілові спирти, декстрини, види цукру і рослинні олії). В гранули також можуть бути включені одна або більше інших добавок (наприклад, емульгуючий агент, змочуючий агент або диспергуючий агент).

Концентрати, що диспергуються (КД), можна приготувати шляхом розчинення сполуки формули (І) у воді або органічному розчиннику, такому як кетон, спирт або ефір гліколю. Ці розчини можуть містити поверхнево-активні речовини (наприклад, для покращення розчинення у воді або запобігання кристалізації у розпилювачі).

Концентрати, що емульгуються (КЕ), або емульсії масло (олія) у воді (ЕВ) можна приготувати шляхом розчинення сполуки формули (І) в органічному розчиннику (що, як варіант, містить один або більше змочуючих агентів, один або більше емульгуючих агентів або суміш згаданих агентів). Придатні до використання у КЕ органічні розчинники включають ароматичні вуглеводні (такі як алкілбензоли або алкілнафталіни, представлені торговими марками SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 та SOLVESSO 200; SOLVESSO є зареєстрованою торговою маркою), кетони (такі як циклогексанон або метилциклогексанон) і спирти (такі як бензиловий спирт, фурфуріловий спирт або бутанол), N-алкілпіролідони (такі як N-метилпіролідон або N-октилпіролідон), диметиламід або жирні кислоти (такі як C₈-C₁₀ диметиламід жирної кислоти) або хлоровані вуглеводні. При додаванні води продукт КЕ може спонтанно емульгуватися для утворення емульсії зі значною стійкістю, щоб забезпечити нанесення аерозолі за допомогою відповідного обладнання. Приготування ЕВ включає отримання сполуки формули (І) або у

вигляді рідини (якщо це не рідина кімнатної температури, її можна розтопити при помірній температурі, зазвичай нижче 70 °C), або у розчині (шляхом її розчинення у придатному розчиннику), а потім емульгування отриманої рідини або розчину у воді, яка містить одну або кілька ПАР, в умовах високого градієнта швидкості зсуву, для утворення емульсії. Придатні для застосування в ЕВ розчинники включають рослинні олії, хлоровані вуглеводні (такі як хлорбензоли), ароматичні розчинники (такі як алкілбензоли або алкілнафталіни) та інші належні органічні розчинники з низькою розчинністю у воді.

Мікроемульсії (МЕ) можна приготувати шляхом змішування води із сумішшю одного або більше розчинників з одною або більше ПАР для спонтанного утворення препаративної форми термодинамічно стабільної ізотропної рідини. Сполука формули (I) початково присутня або у воді, або в суміші розчинника/ПАР. Придатні для застосування в МЕ розчинники включають розчинники, раніше описані для застосування у КЕ або в ЕВ. МЕ може бути системою або типу "масло (олія) у воді", або типу "вода у маслі (олії)" (визначити, яка система присутня, можна шляхом вимірювання електропровідності) і може підходити для змішування водорозчинних або маслорозчинних пестицидів в аналогічній препаративній формі. МЕ підходить для розчинення у воді, залишаючись у вигляді мікроемульсії або утворюючи традиційну емульсію типу "масло (олія) у воді".

Концентрати суспензій (КС) можуть бути як водними, так і не водними суспензіями тонкоподрібнених твердих часток сполуки формули (I). КС можна приготувати шляхом розмелу у шаровому млині твердої сполуки формули (I) у придатному середовищі, як варіант, з одним або кількома диспергуючими агентами, для виробництва суспензії тонкоподрібнених часток сполуки. В композицію можуть бути включені один або більше змочуючих агентів, а для зниження швидкості осідання часток можна також включити суспендуючий агент. Як варіант, сполуку формули (I) можна подрібнити у млині сухого подрібнення і додати у воду, що містить раніше описані агенти, для утворення потрібного кінцевого продукту.

Аерозольні препаративні форми містять сполуку формули (I) і придатний газ-витіснювач (наприклад, n-бутан). Сполуку формули (I) можна також розчинити або диспергувати у придатній речовині (наприклад, воді або змішуваний з водою рідині, такий як n-пропанол) з метою отримання композицій для застосування у насосах з ручним приводом для обприскування при нормальному тискові.

Сполуку формули (I) у сухій формі можна змішувати з піротехнічною сумішшю для утворення композиції, яка підходить для створення у замкнутому просторі диму, який містить сполуку.

Капсульні суспензії (СК) можна приготувати у спосіб, аналогічний способу приготування препаративних форм ЕВ, але з додаванням етапу полімеризації для того, щоб отримати водну дисперсію масляних крапель, у якій кожна крапля поміщена у полімерну оболонку і містить сполуку формули (I) і, як варіант, їх носій чи розріджувач. Полімерна оболонка може утворюватися або шляхом реакції міжфазної поліконденсації, або за процедурою утворення комплексу донорно-акцепторного типу. Композиції можуть використовуватися для контрольованого вивільнення сполуки формули (I) та для обробки насіння. Сполуку формули (I) можна також виразити у полімерній матриці, яка біологічно розкладається, для забезпечення повільного контрольованого вивільнення сполуки.

Композиція може включати одну або більше добавок для покращення її біологічних характеристик (наприклад, для покращення змочування, утримання або розподілу на поверхнях; стійкості до атмосферних опадів на оброблених поверхнях; або поглинання чи рухливості сполуки формули (I)). Такі добавки включають поверхнево-активні речовини, аерозольні добавки на основі масел (олій), наприклад окремих мінеральних масел або природних рослинних олій (таких як соєва олія і рапсова олія), та їх сумішей з іншими біостимулюючими присадками (інгредієнтами, які можуть сприяти дії сполуки формули (I) або змінювати її).

Сполуку формули (I) можна також включити до складу для застосування у якості засобу обробки насіння, наприклад у вигляді порошкової композиції, включаючи порошок для сухої обробки насіння (ПС), водорозчинний порошок (ПР) порошок, що диспергується у воді, для обробки насіння суспензією (ВС), або у вигляді рідкої композиції, включаючи концентрат, що тече (ТН), розчин (РН) або капсульну суспензію (СК). Підготовка композицій ПС, ПР, ВС, ТН та РН дуже подібна до описаної вище підготовки відповідно композицій ПП, ВП, ЗП, КС та КД. У композиції для обробки насіння може бути включено агент для сприяння у прикріпленні композиції до насіння (наприклад, мінеральне масло або плівкоутворюючий захисний матеріал).

Змочуючі агенти, диспергуючі агенти та емульгуючі агенти можуть бути поверхнево-

активними ПАР катіонного, аніонного, амфотерного або неіоногенного типу.

Придатні ПАР катіонного типу включають четвертинні сполуки амонію (наприклад, цетилтриметил-амонію бромід), імідазолони та амініні солі.

Придатні аніонні ПАР включають солі жирних кислот лужних металів, солі аліфатичних
 5 моноєфірів сірчаної кислоти (наприклад, лаурилсульфат натрію), солі сульфонованих ароматичних сполук (наприклад, додецилбензолсульфонат натрію, додецилбензолсульфонат кальцію, бутилнафталінсульфонат та суміш ди-ізопропіл та три-ізопропілнафталінсульфонатів натрію), ефір сульфати, алкоголь ефір сульфати (наприклад, лаурет-3-сульфат натрію), ефір-карбоксилати (наприклад, лаурет-3-карбоксилат натрію), фосфатні ефіри (продукти реакції між
 10 одним або більше жирних спиртів і метафосфорною кислотою (переважно моноефіри) або фосфорний ангідрид (переважно диефіри), наприклад шляхом реакції між лауриловим спиртом і тетрафосфорною кислотою; на додаток усі ці продукти можуть бути етоксильовані), сульфосукцинамат, парафін або олефін-сульфонати, таурати і лігносульфонати.

Придатні ПАР амфотерного типу включають бетаїни, пропіонати та гліцинати.

15 Придатні ПАР неіоногенного типу включають продукти конденсації алкіленоксидів, таких як окис етилену, окис пропілену, окис бутилену та їх суміші з жирними спиртами (такими як олеїловий або цетиловий спирт) або з алкілфенолами (такими як октилфенол, нонілфенол та октилкрезол); ефіри, отримувані з жирних кислот з довгими ланцюгами та безводних гекситів; продукти конденсації вказаних неповних ефірів з оксидом етилену; блок-полімери (що містять
 20 окис етилену й окис пропілену); алканоламіди; прості ефіри (наприклад, ефіри жирних кислот поліетиленгліколю); амінооксиди (наприклад, лаурил диметил амін оксид); та лецитини.

Придатними суспендуєчими агентами є гідрофільні колоїди (такі як полісахариди, полівінілпіролідон або натрієва сіль карбоксиметилцелюлози) і набрякаючі глини (такі як бентоніт або атапульгіт).

25 Сполука формули (I) може наноситися у будь-який відомий спосіб нанесення пестицидних сполук. Наприклад, його можна наносити, з допоміжними речовинами або без них, на шкідників та місцезнаходження шкідників (такі як зона проживання шкідників або рослину, яка зазнала нашої шкоди) або на будь-яку частину рослини, у тому числі листя, стебла, гілки або
 30 корені, чи обробляти насіння перед посадкою, чи вносити в середовище, в якому вони ростуть або в якому будуть вирощуватися (таке як ґрунт навколо коренів, ґрунт загалом, в рисові чеки або в системи гідропоніки) безпосередньо або розприскувати, напилувати, протравлювати шляхом занурення, наносити у вигляді кремоподібної або пастоподібної композиції, наносити у вигляді пари або шляхом розподілу чи додавання композиції (такої як гранульована композиція або композиція, запакована у водорозчинний пакет) у ґрунт або водне середовище.

35 Сполуку формули (I) можна також впорскувати у рослину або розприскувати на рослинність методом електродинамічного розпилення або за допомогою інших економічних способів або наносити за допомогою систем наземного або повітряного зрошування.

Композиції для застосування у вигляді водних препаративних форм (водних розчинів або дисперсій) зазвичай постачаються у формі концентратів, що містять діючу речовину у значній
 40 пропорції; концентрат перед застосуванням розчиняють водою. Часто необхідно, щоб вказані концентрати, які можуть включати КД, КС, КЕ, ЕВ, МЕ, РГ, ВП, СП, ВГ і КС, добре зберігалися протягом тривалого періоду та мали здатність після такого зберігання розводитися з водою для утворення водних препаратів, які зберігають гомогенність протягом періоду, достатнього для їх нанесення за допомогою звичайного розпилювального обладнання. Такі водні препаративні
 45 форми можуть містити різну кількість сполуки формули (I) (наприклад, від 0,0001 % до 10 %, по вазі) залежно від їх цільового призначення.

Сполука формули (I) може використовуватися у сумішах з добривами (зокрема, добривами, що містять азот, калій або фосфор). Придатними типами препаративних форм є гранули добрива. Суміші переважно містять до 25 % сполуки формули (I) за вагою.

50 Таким чином, винахід надає композицію добрива, що містить добриво та сполуку формули (I).

Композиції за цим винаходом можуть містити інші сполуки, які проявляють біологічну активність, зокрема поживні мікроелементи та сполуки, які проявляють фунгіцидну активність або мають властивості регуляторів росту рослин, гербіцидів, інсектицидів, нематодцидів або
 55 акарицидів.

Сполука формули (I) може бути єдиною діючою речовиною композиції або, де це необхідно, може примішуватися до однієї або більше додаткових діючих речовин, таких як пестицид, фунгіцид, синергіст, гербіцид або регулятор росту рослин. Додаткова діюча речовина може мати композицію, яка проявляє ширший спектр активності або підвищену стійкість у місцях
 60 нанесення; спільно діяти або доповнювати дію (наприклад, шляхом збільшення швидкості

впливу або подолання відштовхувальної здатності) сполуки формули (I); або сприяти у подоланні або запобіганні розвитку стійкості до окремих компонентів. Конкретна додаткова діюча речовина буде залежати від цільового використання композиції. Прикладами придатних пестицидів є:

- 5 а) піретроїди, такі як перметрин, циперметрин, фенвалерат, есфенвалерат, дельтаметрин, цигалотрин (особливо лямбда-циклотрин), біфентрин, фенпропатрин, цифлутрин, тефлутрин, безпечні для риб піретроїди (наприклад етофенпрокс), натуральний піретрин, тетраметрин, s-біоалетрин, фенфлутрин, пралетрин або 5-бензил-3-фурилметил-(E)-(1R, 3S)-2,2-диметил-3-(2-оксотіолан-3-іліденметил) циклопропанкарбоксилат;
- 10 б) органічні фосфати, зокрема профенофос, сульпрофос, ацефат, метилпаратіон, азінфос-метил, диметон-s-метил, гептенофос, тіометон, фенамифос, монокротофос, профенофос, триазофос, метамідофос, диметоат, фосфамідон, малатіон, хлорпірифос, фозалон, тербуфос, фенсульфотіон, фонофос, форат, фоксим, піриміфос-метил, піриміфос-етил, фенітротіон, фостіазат або діазинон;
- 15 в) карбамати (у тому числі арилкарбамати), такі як пірімікарб, триазамат, клоетокарб, карбофуран, фураціокарб, етнофенкарб, альдікарб, тіофурокс, карбосульфат, бендіокарб, фенобукарб, пропоксур, метоміл або оксаміл);
- г) бензоілсечовини, такі як дифлубензурон, трифлумурон, гексафлумурон, флуфеноксурон або хлорфлуазурон;
- 20 д) оловоорганічні сполуки, такі як цигексатин, фенбутатиноксид або азоциклотин;
- е) піразоли, такі як тебуфенпірад і фенпіроксимат;
- є) макроліди, такі як авермектини або мілбеміціни, наприклад абамектин, емаектин, бензоат, івермектин, мілбеміцин чи спіносад, спінеторам або азадірахтін;
- ж) гормони або феромони;
- 25 з) хлорорганічні сполуки, такі як ендосульфат, гексахлорбензол, ДДТ, хлордан або дилейдрин;
- и) амідини, такі як хлордимеформ або амітраз;
- і) фумігантні речовини, такі як хлорпікрин, дихлорпропан, метилбромід або метам;
- ї) неонікотиніодні сполуки, такі як імідаклопрід, тіаклопрід, ацетаміпрід, клотіанідин, нітенпірам, динотефуран або тіаметоксам;
- 30 й) диацилгідразини, такі як тебуфенозид, хромафенозид або метоксіфенозид;
- к) дифенілові ефіри, такі як діофенолан або пірипроксифен;
- л) індоксакарб;
- м) хлорфенапір;
- 35 н) піметрозин або пірифлуквіназон;
- о) спіротетрамат, спіродиклофен або спіромезифен;
- п) флубендіамід, хлорантраніліпрол або ціантраніліпрол;
- р) цієнопірафен чи цифлуметофен; або
- с) сульфоксафлор.
- 40 Окрім перерахованих вище основних хімічних класів пестицидів до складу відповідних сумішей можуть входити й інші пестициди, які мають конкретне застосування. Наприклад, при захисті посівів рису можуть застосовуватися селективні інсектициди для конкретних рослин, наприклад інсектициди, специфічні до стеблових пильщиків (зокрема картап) або до стрибаючих комах (зокрема бупрофесин). Як варіант, до складу композицій можуть також
- 45 входити інсектициди або акарициди, специфічні для контролю певних видів комах/стадій росту комах (наприклад, акарицидні оваларвіциди, такі як хлофентезин, флубензімін; гексітіазокс або тетрадифон; акарицидні мотиліциди, такі як дикофол або пропаргіт; акарициди, такі як бромпропілат або хлорбензилат; або регулятори росту, такі як гідраметилнон, циромазин, метопрен, хлорфлуазирон або дифлубензурон).
- 50 Прикладами фунгіцидних сполук, які можуть входити до складу композиції за винаходом, є (E)-N-метил-2-[2-(2,5-диметилфеноксіметил)феніл]-2-метоксі-іміноацетамід (SSF-129), 4-бром-2-ціано-N, N-диметил-6-трифторметилбензімідазол-1-сульфонамід, α-[N-(3-хлор-2,6-ксиліл)-2-метоксіацетамідо]-γ-бутиролактон, 4-хлор-2-ціано-N, N-диметил-5-р-толлімідазол-1-сульфонамід (IKF-916, ціамідазосульфамід), 3-5-дихлор-N-(3-хлор-1-етил-1-метил-2-оксопропіл)-4-метилбензамід (RH-7281, зоксамід), N-аліл-4,5-диметил-2-триметилсилілітіофен-3- карбоксамід (MON65500), N-(1-ціано-1,2-диметилпропіл)-2-(2,4-дихлорфеноксі)пропіонамід (AC382042), N-(2-метоксі-5-піридил)-циклопропан карбоксамід, ацібензолар (CGA245704), аланікарб, альдіморф, анілазін, азаконазол, азоксістробін, беналаксил, беноміл, білоксазол, бітертанол, бластіцидин С, бромуконазол, бупіримат, каптафол, каптан, карбендазим,
- 60 хлоргідрат карбендазиму, карбоксин, карпропамід, карвон, CGA41396, CGA41397, хінометіонат,

хлороталоніл, хлорозолінат, клозилакон, сполуки, що містять мідь, такі як оксіхлорид міді, оксіхонілат міді, сульфат міді, талат міді та бордоська рідина, цимоксаніл, ципроконазол, ципродиніл, дебакарб, 1,1'-діоксид ди-2-піридилдисульфід, дихлорфлуанід, дихломезин, дихлоран, диетифенкарб, дифеноконазол, дифензокат, дифлуметорім, О, О-ди-ізо-пропіл-S-бензилтіофосфат, дімефлуазол, діметконазол, діметоморф, диметиримол, диніконазол, динокап, дитіанон, додецил диметил амонію хлорид, додеморф, додин, догуадин, едифенфос, епоксіконазол, етіримол, етил-(Z)-N-бензил-N-([метил(метил-тіоетиліденаміно-оксікарбоніл)аміно] тіо)-β-аланат, етридіазол, фамоксадон, фенамідон (RPA407213), фенрімол, фенбуконазол, фенфурам, фенгексамід (KBR2738), фенпіклоніл, фенпропідин, фенпропіморф, ацетат фентіну, гідроксид фентіну, фербам, ферімзон, флуазінам, флудіоксоніл, флуметовер, флуоримід, флуквінказол, флузілазол, флутоланіл, флутріафол, фолпет, фуберідазол, фуралаксіл, фураметпір, гуазатин, гексаконазол, гідроксізоксазол, гімексазол, імазаліл, імібенконазол, іміноктадин, іміноктадин триацетат, іпконазол, іпробенфос, іпродіон, іпровалікарб (SZX0722), ізопропанілбутилкарбамат, ізопротіолан, касугаміцин, крезоксим-метил, LY186054, LY211795, LY248908, манкозерб, манеб, мефеноксам, мепаніпірим, мепроніл, металаксил, метконазол, метирам, метирам-цинк, метоміностробін, міклобутаніл, неоазозін, диметилтіокарбамат нікелю, нітротал-ізо-пропіл, нуаримол, офуреїс, ртутьорганічні сполуки, оксаксидил, оксасульфурон, оксолінова кислота, окспоконазол, оксікарбоксин, пефуразоат, пенконазол, пенцикурон, оксид феназину, фосетіл-алюміній, фосфорні кислоти, фталід, пікоксістробін (ZA1963), поліоксін D, полірам, пробеназол, прохлораз, процимідон, пропамокарб, пропіконазол, пропінеб, пропіонова кислота, піразофос, пірефенокс, піриметаніл, пірохілон, піроксіфур, піролнітрин, четвертинні амонієві сполуки, хінометіонат, квіноксіфен, квінтозен, сіпконазол (F-155), пентахлорфенат натрію, спіроксамін, стрептоміцин, сірка, тебуконазол, техлофталам, техназен, тетраконазол, тіабеназол, тіфлузамід, 2-(тіоціанометилтіо)бензотіазол, тіофанат-метил, тірам, тімібенконазол, толхлофос-метил, толілфлуанід, триадимефон, триазбутил, триазоксид, трициклазол, тридеморф, трифлорксістробін (CGA279202), трифорін, трифлумізол, тритіконазол, валідаміцин А, вапам, вінклозолін, зінеб та зірам.

Сполуки формули (I) можна змішувати з ґрунтом, торфом та іншим кореневим середовищем для захисту рослин від грибкових захворювань, які вражають насіння, ґрунт або листя.

Приклади придатних синергістів для застосування у композиціях включають бутоксид піпероніла, сезамекс, сафроксан та додецилімідазол.

Придатні гербіциди і регулятори росту рослин для включення в композиції будуть залежати від цільового призначення та бажаного ефекту.

Прикладом гербіциду, селективного до рису, який можна включити, є пропаніл. Прикладом регулятора росту рослин для застосування на бавовні є РІХ™.

Деякі суміші можуть містити діючі речовини з суттєво відмінними фізичними, хімічними або біологічними характеристиками, завдяки яким їх нелегко використовувати в однаковому традиційному типі препаративної форми. За таких обставин можна приготувати інші типи препаративних форм. Наприклад, у випадку якщо одна діюча речовина є водорозчинним твердим тілом, а інша - нерозчинною у воді рідиною, все ж є можливість диспергувати кожну діючу речовину у аналогічній постійній водяній фазі шляхом диспергування твердої діючої речовини у вигляді суспензії (шляхом приготування, аналогічним приготуванню КС), в той же час диспергуючи рідку діючу речовину у вигляді емульсії (шляхом приготування, аналогічним приготуванню ЕВ). Отримана композиція є препаративною формою суспензії (СЕ).

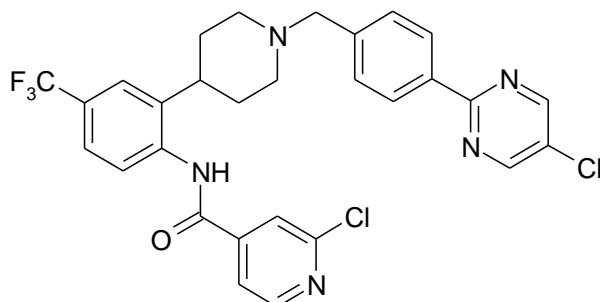
Цей винахід ілюструється наведеними нижче прикладами.

РХМС. Спектральні характеристики були отримані за допомогою мас-спектрометра ZMD (виробництва компанії Micromass, Манчестер, Велика Британія) або ZQ (виробництва компанії Waters, Мілфорд, Массачусетс, США), обладнаного джерелом електророзпилення (ESI (іонізація розпиленням у електричному полі); температура джерела становить від 80 °C до 100 °C; температура десольвації - від 200 °C до 250 °C; різниця потенціалів на конусі - 30 В; швидкість потоку газу на конусі - 50 л/год., швидкість потоку газу для десольвації - від 400 до 600 л/год., діапазон маси - від 150 до 1000 а.о.м. (Da)) та колони 1100 HPLC виробництва Agilent: Gemini C18, розмір часток 3 мкм, 110 ангстрем, 30 × 3 мм (виробництва компанії Phenomenex, Торранс, Каліфорнія, США); температура колони - 60 °C; швидкість потоку - 1,7 мл/хв; елюент А: Н₂О/Н₃СООН 100:0,05; елюент В: MeCN/MeOH/Н₃СООН 80:20:0,04; градієнт: 0 хв 5 % В; 2-2,8 хв 100 % В; 2,9-3 хв 5 % В; УФ-детектування: 200-500 нм, роздільна здатність 2 нм. Перед проведенням МС-аналізу потік розділяли після виходу з колони. RT означає тривалість відстоювання.

Приклад 1

Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-

піперидин-4-іл}-4-трифторметилфеніл)-ізонікотинаміду (сполука А1 з таблиці А):



Етап А. Реактор ємністю 4,5 л наповнювали 2-бром-4-трифторметиланіліном (100 г), трет-бутиловим ефіром 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (124 г, отриманий згідно з описом у публікації WO 2006/003494) і 1,4-діоксаном (2500 мл), після чого розчин дегазували аргonom протягом 30 хвилин. Додавали дихлор-біс(трифенілфосфін)паладій (5,6 г), і отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин за кімнатної температури в атмосфері аргону. Додавали дегазований розчин карбонату натрію (127 г) у воді (1200 мл), і суміш перемішували за температури 60 °С протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 × 400 мл) і розсолom, потім висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у гептані (200 мл) й охолоджували до -70 °С, після чого залишали нагріватися до 0 °С. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації та промивали холодним гептаном для отримання трет-бутилового ефіру 4-(2-аміно-5-трифторметилфеніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (128 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. MS (ES+) 214/215; 243/244 (MH⁺-BOC); 287/288; 343 (MH⁺); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,5 (s, 9H), 2,4 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H).

Етап В. Отриману на етапі А сполуку (152 г) розчиняли в етанолі (2100 мл), і після дегазування додавали паладій на активованому вугіллі (10 % за вагою) (100 мг). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури в атмосфері водню протягом 30 годин. Фільтрація на Celite® давала темну тверду речовину, яку розчиняли у діетиловому ефірі (1000 мл). Фільтрація над Hyflo® та випарювання розчинника давали залишок жовтого кольору, який виділяли з петролейного ефіру (1000мл) для отримання трет-бутилового ефіру 4-(2-аміно-5-трифторметилфеніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (125 г) у вигляді твердої речовини білого кольору. М.р. 120 °С. MS (ES+) 330/331 (MH⁺-ізобутен+CH₃CN); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,5 (s, 9H), 1,6 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,95 (br s, 2H), 4,3 8m, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,3 (d, 2H).

Етап С. До суспензії 2-хлор-ізонікотинової кислоти (56 г) у толуолі (1500 мл) та N, N-диметилформаміду (0,5 мл) в атмосфері азоту за кімнатної температури по краплі додавали тіонілхлорид (81 мл), і суміш перемішували за температури 60 °С до розчинення всіх твердих речовин (3 години). Розчин випарювали під вакуумом, і залишок розчиняли в тетрагідрофурані (300 мл). Цей розчин по краплі додавали до розчину отриманого на етапі В продукту (103 г) в тетрагідрофурані (3000 мл) і N, N-діізопропілетиламіні (155 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин за кімнатної температури, гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (1000 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 500 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3 × 500 мл), потім розсолom (200 мл), висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, тверду речовину відділяли шляхом фільтрації та висушували під високим вакуумом для отримання трет-бутилового ефіру 4-{2-[(2-хлор-піридин-4-карбоніл)-аміно]-5-трифторметил-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти (143 г) у вигляді порошку білого кольору. MS (ES+) 384/386 (MH⁺-BOC), 428/430 (MH⁺-ізобутен), 484 / 486 (MH⁺); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,5 (s, 9H), 1,7 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,8 (m, 3H), 4,3 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,6 (d, 1H).

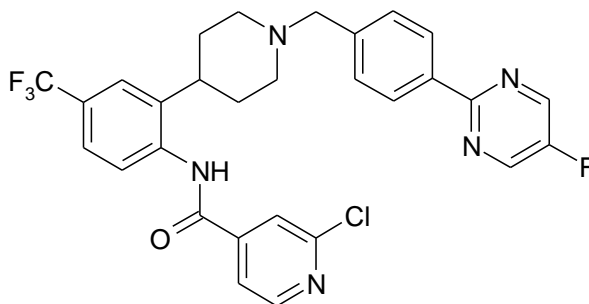
Етап D. Розчин отриманого на етапі С продукту (140 г) у дихлорметані (1500 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (220 мл), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури в атмосфері азоту протягом 1 години. Потім реакційну суміш випарювали під вакуумом до утворення залишку, який виділяли з діетилового ефіру для отримання 2-хлор-N-(2-піперидин-4-іл-4-трифторметил-феніл)-ізонікотинаміду у вигляді його трифторацетатної солі (тверда речовина білого кольору, 144 г). М.р. 248 °С. MS (ES+) 384/386 (MH⁺). Вільну основу отримували спочатку шляхом нейтралізації водним розчином гідроксиду натрію (1N) до pH 9, а

потім екстрагуванням етилацетатом. Після видалення розчинника отримували тверду речовину жовтого кольору. М.р. 166 °С.

Етап Е. Отриманий на етапі D продукт (вільна основа, 38 г) змішували з 4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензальдегідом (препарат 1, 22 г) та розчиняли у тетрагідрофурані (500 мл). Розчин перемішували в атмосфері аргону й обробляли ціаноборгідридом натрію (33 г). Отриману суміш перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури, гасили додаванням води, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом для отримання ацетату 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-піперидин-4-іл}-4-трифторметилфеніл)-ізонікотинаміду (сполука E1 з таблиці E) у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Цю сіль розчиняли в етилацетаті, потім нейтралізували водним розчином гідроксиду натрію (2N) та промивали водою й розсоллом. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. М.р. 202-203 °С. MS (ES+) 586/588 (MH⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,7 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,9 (m, 3H), 3,3 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 9,0 (s, 2H).

Приклад 2

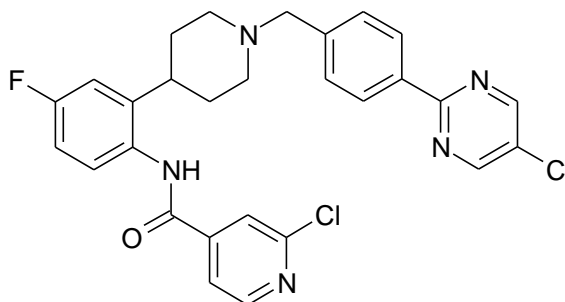
Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-фтор-піримідин-2-іл)-бензил]-піперидин-4-іл}-4-трифторметилфеніл)-ізонікотинаміду (сполука A2 з таблиці A):



Вказану в заголовку сполуку отримували за процедурою, аналогічною описаній у прикладі 1, з використанням 4-(5-фтор-піримідин-2-іл)-бензальдегіду (препарат 2) на етапі Е. М.р. 89-90 °С. Так само виділяли сіль оцтової кислоти (сполука E2 з таблиці E).

Приклад 3

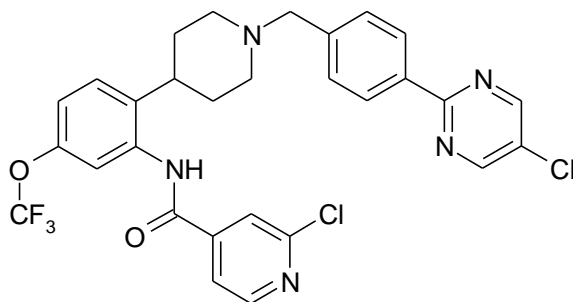
Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-піперидин-4-іл}-4-фторфеніл)-ізонікотинаміду (сполука A10 з таблиці A):



Суміш 2-хлор-N-(4-фтор-2-піперидин-4-іл-феніл)-ізонікотинаміду (333 мг) (отриманого за процедурами, аналогічними описаній у публікації WO 2006/003494) обробляли 4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензальдегідом (препарат 1, 218 мг) і ціаноборгідридом натрію (316 мг) в тетрагідрофурані (50 мл) згідно з описом у прикладі 1, етап Е, для отримання вказаної у заголовку сполуки (200 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. М.р. 176 °С. MS (ES+) 536/538 (MH⁺), 308/309 (M-ізопрен); ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 1,7(m, 4H), 2,1 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 7,0 (dt, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (d, 2H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 2H).

Приклад 4

Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-піперидин-4-іл}-5-трифторметоксифеніл)-ізонікотинаміду (сполука A12 з таблиці A):



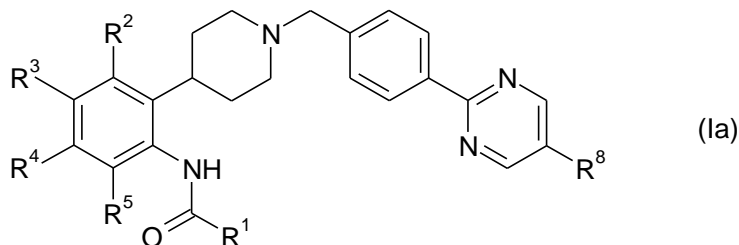
Вказану в заголовку сполуку готували згідно з процедурою, аналогічною описанім у прикладі 1, починаючи з 2-бром-5-трифторметоксі-аніліну, отримуваного наступним чином:

Розчин 3-трифторметоксі-аніліну (1,77 г) у толуолі (20 мл) обробляли N-бромсукцинімідом (1,87 г) за кімнатної температури, реакційну суміш перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури, гасили шляхом додавання води, і суміш екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат 95:5) для отримання 4-бром-3-трифторметоксі-аніліну (270 мг) і 2-бром-5-трифторметоксі-аніліну (1,45 г), які були охарактеризовані за допомогою мас-спектрів та спектрів ЯМР. 4-бром-3-трифторметоксі-анілін: MS (ES+) 256/258 (MH⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 3,5 (brs, 2H), 6,5 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (d, 1H). 2-бром-5-трифторметоксі-анілін: MS (ES+) 256/258 (MH⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,2 (brs, 2H), 6,5 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,4 (d, 1H).

Наведені нижче сполуки були отримані за процедурами, аналогічними описанім у прикладах 1-4:

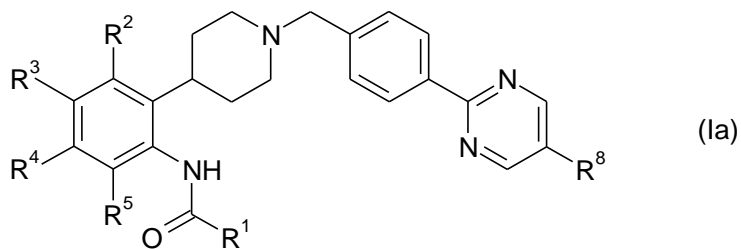
Таблиця А

Сполуки формули (Ia)



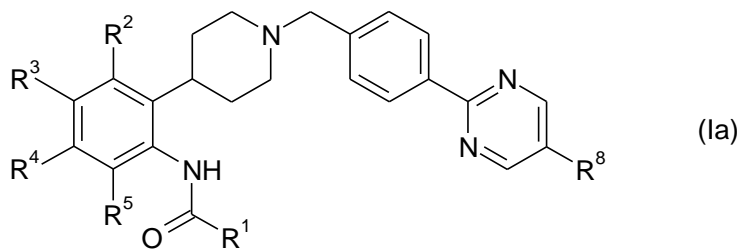
№ сполук и	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	M.p.	ВЕРХ (RT)	МС (ES ⁺)
A1	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	202-203 °C	1,37 хв	586/588
A2	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	F	89-90 °C	1,29 хв	570/572
A3	2-хлор-5-фтор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	156-158 °C	1,38 хв	604/606
A4	2,6-дихлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	169-170 °C	1,47 хв	620/622
A5	2,5-дихлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	147-148 °C	1,43 хв	620/622
A6	2-фтор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	199-200 °C	1,35 хв	570/572
A7	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	H	-	1,27 хв	552/554
A8	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	F	H	Cl	200-205 °C	1,43 хв	604/606

Сполуки формули (Ia)



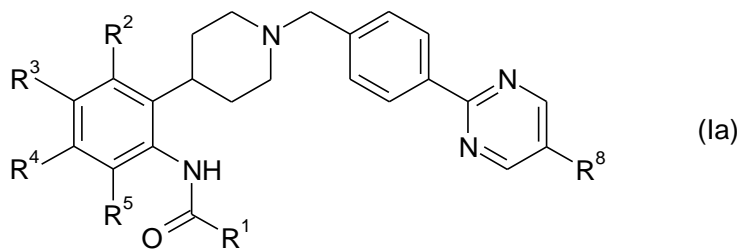
№ сполук и	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	M.p.	ВЕРХ (RT)	МС (ES+)
A9	2-хлор-пірид-4-ил-	F	F	H	H	Cl	100-105 °C	1,30 хв	554/556
A10	2-хлор-пірид-4-ил-	H	F	H	H	Cl	176 °C	1,27 хв	536/538
A11	2-хлор-пірид-4-ил-	F	-CF ₃	H	H	Cl	105-110 °C	1,41 хв	604/606
A12	2-хлор-пірид-4-ил-	H	H	-OCF ₃	H	Cl	211-212 °C	1,39 хв	602/604
A13	2-метоксі-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	199-200 °C	1,42 хв	582/584
A14	2-метоксі-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	205-208 °C	1,41 хв	600/602
A15	2-фтор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	173-176 °C	1,24 хв	588/590
A16	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	CF ₃	206-206 °C	1,42 хв	620/622
A17	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	цикло-пропіл	-	1,32 хв	592/594
A18	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Br	199-199 °C	1,36 хв	630/632
A19	2-хлор-пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	H	Cl	168-168 °C	1,33 хв	586/588
A20	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	CN	200-200 °C	1,29 хв	577/579
A21	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	етиніл	188-188 °C	1,31 хв	576/578
A22	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	CH ₃	-	1,26 хв	566/568
A23	2,6-дихлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	198-202 °C	1,48 хв	638/640
A24	2,5-дихлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	178-181 °C	1,44 хв	638/640
A25	2-хлор-5-фтор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	192-194 °C	1,44 хв	622/624
A26	2-хлор-пірид-4-ил-	H	H	CF ₃	H	Cl	-	1,36 хв	586/588
A27	2-хлор-пірид-4-ил-	H	O-CF ₃	H	H	Cl	-	1,39 хв	602/604
A28	2-хлор-пірид-4-ил-	H	F	F	F	Cl	205-207 °C	1,34 хв	572/574
A29	2,5-дифтор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	182-183 °C	1,33 хв	588/590

Сполуки формули (Ia)



№ сполук и	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	M.p.	ВЕРХ (RT)	МС (ES+)
A30	2,6-дихлор- пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	121-125 °C	1,42 хв	604/606
A31	2-фтор-пірид- 4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	136-180 °C	1,28 хв	554/556
A32	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	124-126 °C	1,33 хв	588/590
A33	2-метоксі- пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	208-212 °C	1,30 хв	566/568
A34	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	188-191 °C	-	-
A35	2-хлор-пірид-4- ил-	F	Cl	H	H	Cl	119-123 °C	-	-
A36	2-хлор-пірид-4- ил-	H	F	F	H	Cl	-	1,27 хв	554/556
A37	2-хлор-пірид-4- ил-	O-CF ₃	H	H	H	Cl	74-74 °C	1,38 хв	602/604
A38	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	F	195-198 °C	1,38 хв	606/608
A39	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	H	F	Cl	H	Cl	208-212 °C	1,38 хв	588/590
A40	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	H	F	Cl	H	F	191-194 °C	1,31 хв	572/574
A41	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	F	128-130 °C	1,30 хв	588/590
A42	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	F	CF ₃	H	H	F	71-74 °C	1,39 хв	606/608
A43	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	F	CF ₃	H	H	Cl	128-132 °C	1,42 хв	622/624
A44	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	H	F	Cl	H	F	197-199 °C	1,34 хв	588/590
A45	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	F	198-200 °C	1,42 хв	622/624
A46	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	F	CF ₃	H	H	F	74-76 °C	1,39 хв	622/624
A47	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	H	F	Cl	H	Cl	179-200 °C	1,41 хв	604/606
A48	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	F	CF ₃	H	H	Cl	98-103 °C	1,43 хв	638/640
A49	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	F	179-183 °C	1,33 хв	604/606
A50	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	H	F	Cl	H	F	177-178 °C	1,29 хв	556/558

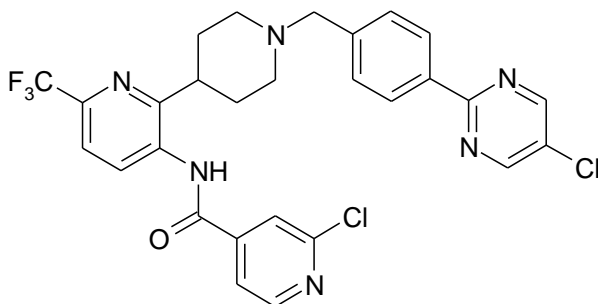
Сполуки формули (Ia)



№ сполук и	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	M.p.	ВЕРХ (RT)	МС (ES+)
A51	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	H	F	Cl	H	Cl	188-189 °C	1,33 хв	572/574
A52	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	F	178-179 °C	1,35 хв	590
A53	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	181-182 °C	1,41 хв	606/608
A54	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	F	CF ₃	H	H	F	144-145 °C	1,32 хв	590
A55	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	F	CF ₃	H	H	Cl	151-152 °C	1,38 хв	606/608
A56	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	F	193-194 °C	1,29 хв	572
A57	2-хлор-пірид-4- ил-	H	F	Cl	H	F	176-177 °C	1,28 хв	554/556
A58	2-хлор-пірид-4- ил-	H	F	Cl	H	Cl	189-190 °C	1,33 хв	570/572
A59	2-хлор-пірид-4- ил-	H	CF ₃	F	H	F	163-166 °C	1,35 хв	588/590
A60	2-хлор-пірид-4- ил-	F	CF ₃	H	H	F	94-96 °C	1,33 хв	588/590

Приклад 5

Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-{1'-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}-ізонікотинаміду (сполука В1 з таблиці В):



Етап А. Розчин 3-аміно-2-хлор-6-трифторметил-піридину (0,890 г), трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (1,4 г) (отриманого згідно з описом у публікації WO 2006/003494) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,200 г) у 1,2-диметоксетані (45 мл) обробляли водним розчином фосфату калію (1,1 М) (1,92 г). Реакційну суміш перемішували за температури 80 °C протягом 3 годин. Шляхом екстракції водним розчином з етилацетатом отримували осад, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 1:1) для отримання трет-бутилового ефіру 3-аміно-6-трифторметил-3',6'-дигідро-2'Н-[2,4']біпіридиніл-1'-

карбонової кислоти (1,5 г) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ES+) 288 (M-ізопрен); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,50 (s, 9H), 2,61 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

Етап В. Отриманий на етапі А продукт (1 г) розчиняли в етанолі (40 мл), і після дегазування додавали паладій на активованому вугіллі (10 % за вагою) (100 мг). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури в атмосфері водню протягом 2 днів. Фільтрація на Celite® давала трет-бутиловий ефір 3-аміно-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (1 г) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ES+) 290/292 (M-ізопрен); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,48(s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

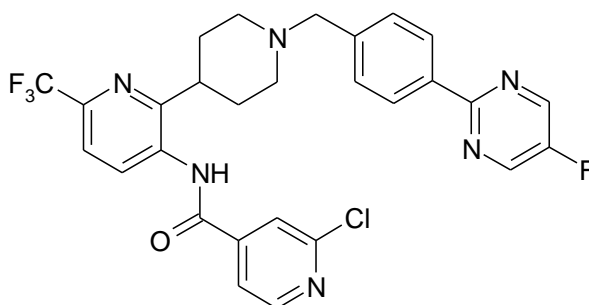
Етап С. Розчин отриманого на етапі С продукту (1 г) у толуолі (40 мл) обробляли N, N-діізопропілетиламіном (1,05 мл), а потім 2-хлор-ізонікотиноїл хлоридом. 2-хлор-ізонікотиноїл хлорид отримували з 2-хлорізонікотинової кислоти (0,496 г) та оксалілхлориду (0,346 мл) у дихлорметані (40 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин, виливали у насичений водний розчин бікарбонату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали водою, висушували над сульфатом натрію, а потім випарювали під вакуумом. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 1:1) для отримання трет-бутилового ефіру 3-[(2-хлор-піридин-4-карбоніл)-аміно]-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (1,1 г). MS (ES+) 485/487 (MH⁺), 429/431 (M-ізопрен); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

Етап D. Розчин отриманої на етапі С сполуки (300 г) у дихлорметані (15 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (1,2 мл) за кімнатної температури протягом 1 години. Шляхом випарювання розчинника та висушування твердої речовини під високим вакуумом отримували трифторацетат 2-хлор-N-(6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл)-ізонікотинаміду. Вільну основу отримували шляхом розподілу між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію.

Етап E. Отриманий на етапі D продукт (вільна основа, 288 мг) змішували з 4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензальдегідом (препарат 1, 165 мг) і розчиняли у тетрагідрофурані (20 мл). Розчин перемішували в атмосфері аргону й обробляли ціаноборгідридом натрію (475 мг). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури та гасили шляхом додавання води. Сіль оцтової кислоти (сполука F1 з таблиці F) виділяли шляхом екстрагування етилацетатом, висушування над сульфатом натрію та випарювання розчинників. Вільну основу отримували шляхом розподілу між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом до утворення залишку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/циклогексан 4:6) для отримання вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (120 мг). М.р. 98 °C. MS (ES+) 587 / 589 (MH⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,7 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,8 (br s, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (d, 12H), 8,7 (s, 2H).

Приклад 6

Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-{1'-[4-(5-фтор-піримідин-2-іл)-бензил]-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}-ізонікотинаміду (сполука B2 з таблиці B):



Вказану в заголовку сполуку готували за процедурою, аналогічною описаній у прикладі 5, з використанням 4-(5-фтор-піримідин-2-іл)-бензальдегіду (препарат 2) на етапі E. М.р. 82-83 °C. Так само виділяли сіль оцтової кислоти (сполука F2 з таблиці F).

Приклад 7

Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-{1'-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-6-

поволі додавали водний розчин пероксиду водню (30 % за вагою) (23 мл). Реакційну суміш витримували за даної температури протягом наступних 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду та кілька разів екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти промивали розсолон, висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом. Залишок повторно розчиняли у дихлорметані (200 мл). Потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (5,4 г) та N, N-діізопропілетиламін (14,2 мл), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання води й екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти промивали розсолон, висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом. За допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 5:1) отримували трет-бутиловий ефір 4-хлор-3-нітро-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (4,9 г) у вигляді піни. MS (ES+) 410/412 (MH+), 354/356 (M-ізопрен); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 7,74 (s, 1H).

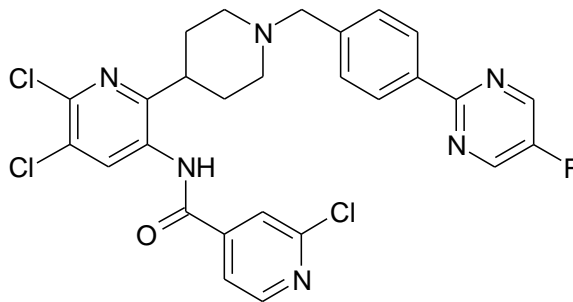
Етап С. Розчин отриманої на етапі В сполуки (1,2 г) та висушений розпиленням фторид калію (339 мг) у диметилсульфоксиді (57 мл) перемішували за температури 80 °С протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду та кілька разів екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали розсолон, висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом. За допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 5:1) отримували трет-бутиловий ефір 4-фтор-3-нітро-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (0,7 г) у вигляді піни. MS (ES+) 338/339 (M-ізопрен); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 7,51 (d, 1H).

Етап D. Отриману на етапі С сполуку (1,8 г) розчиняли в етанолі (48 мл), і після дегазування додавали паладій на активованому вугіллі (10 % за вагою) (500 мг). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури в атмосфері водню протягом 1 дня. Фільтрація на Celite® давала трет-бутиловий ефір 3-аміно-4-фтор-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (1,6 г) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ES+) 364/365 (MH+), 308/309 (M-ізопрен); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,48(s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,86 (m, 3H), 3,90 (br s, 2H), 4,25 (m, 2H), 7,22 (d, 1H).

Далі отриману на етапі D сполуку обробляли за описаними у прикладі 5 (етапи С-Е) процедурами для отримання вказаної у заголовку сполуки.

Приклад 9

Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-{5,6-дихлор-1'-[4-(5-хлор-піримідин-2-ил)-бензил]-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}-ізонікотинаміду (сполука В8 з таблиці В):



Вказану в заголовку сполуку отримували з трет-бутилового ефіру 3-аміно-5,6-дихлор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти за процедурами, аналогічними описаним у прикладі 5, етапи С-Е. Трет-бутиловий ефір 3-аміно-5,6-дихлор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти отримували наступним чином:

Етап А. Дегазований розчин 2,5-дихлор-3-амінопіридину (40,75 г), трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (77,25 г) (отриманого згідно з описом у публікації WO 2006/003494) та біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлориду (8,76 г) у діоксані (1500 мл) обробляли дегазованим розчином карбонату натрію (79 г) у воді (800 мл). Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури, і розчинник випарювали під вакуумом. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою, а водний шар тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом натрію та випарювали під вакуумом. За допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 8:2) отримували трет-бутиловий ефір 3-аміно-5-фтор-3',6'-дигідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (60 г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS (ES+) 310/311 (MH+), 254 / 256 (MH+-ізобутен).

Етап В. Отриману на етапі А проміжну сполуку тетрагідропіридину (54 г) гідрогенізували в метанолі (4000 мл) за температури 80 °С та тиску 100 бар воднем у присутності 1,1'-біс(ди-ізо-пропілфосфіно)фероцен(1,5-циклооктадієн)родію(I) тетрафторборату (358 мг) протягом 20 годин для отримання трет-бутилового ефіру 3-аміно-5-хлор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (44 г). MS (ES+) 312/314 (MH+).

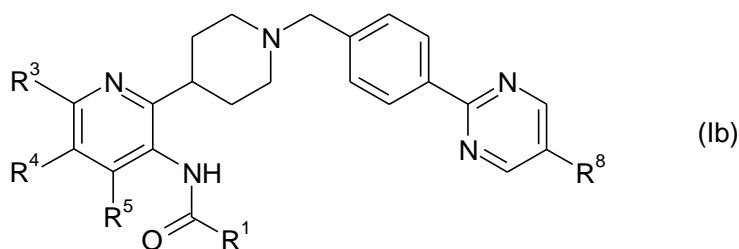
Етап С. Отриманий на етапі В продукт (43 г) розчиняли у N-метилпіролідоні (600 мл) і обробляли N-хлорсукцинімідом (19 г) за кімнатної температури протягом 20 годин. Потім реакційну суміш розводили діетиловим ефіром і кілька разів промивали водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, а об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом натрію. Розчинник видаляли під вакуумом, а залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан) для отримання трет-бутилового ефіру 3-аміно-5,6-дихлор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (43 г) у вигляді твердої речовини. MS (ES+) 312/314 (MH+).

Як варіант, трет-бутиловий ефір 3-аміно-5,6-дихлор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти можна отримати згідно з описом, наведеним у публікації WO 2006/003494, використовуючи реакцію Негіші між 2,5-дихлор-3-амінопіридином і трет-бутиловим ефіром 4-йод-піперидин-1-карбонової кислоти.

Наведені нижче сполуки були отримані за процедурами, аналогічними описаним у прикладах 5-9:

Таблица В

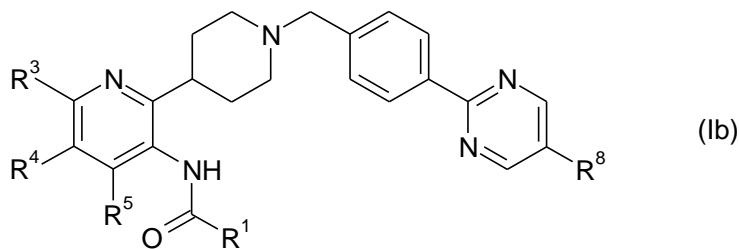
Сполуки формули (Ib)



№ сполуки	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	М.р.	ВЕРХ (RT)	МС (ES+)
В1	2-хлор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	Cl	97-98 °C	1,34 хв	587/589
В2	2-хлор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	F	89-90 °C	1,28 хв	571/573
В3	5-хлор-2-фтор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	Cl	-	1,37 хв	605/607
В4	2-хлор-5-фтор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	Cl	214-216 °C	1,38 хв	605/607
В5	2-хлор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	H	-	1,27 хв	553/555
В6	2-хлор-пірид-4-ил-	-OCHF ₂	H	H	Cl	182-188 °C	1,34 хв	585/587
В7	2-хлор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	F	Cl	-	1,39 хв	605/607
В8	2-хлор-пірид-4-ил-	Cl	Cl	H	Cl	197 °C	1,35 хв	589/591
В9	2-хлор-пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	цикло-пропіл	-	1,33 хв	593/595
В10	2-хлор-пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	Br	180-180 °C	1,36 хв	631/633
В11	2-хлор-пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	CH ₃		1,25 хв	567/569
В12	2,5-дифтор-пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	Cl	188-189 °C	1,34 хв	589/591

Таблиця В

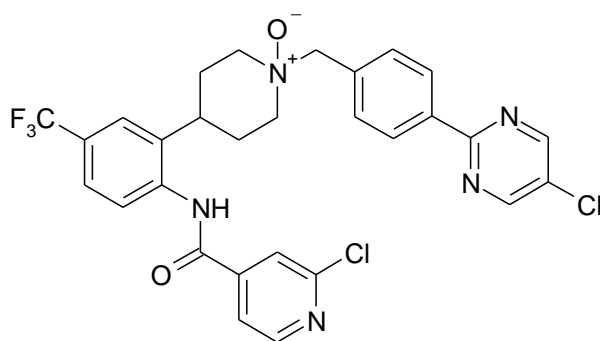
Сполуки формули (Ib)



№ сполуки	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	M.p.	ВЕРХ (RT)	МС (ES+)
B13	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	F	197-201 °C	1,38 хв	589/591
B14	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	O-CHF ₂	H	H	Cl	169-172 °C	1,36 хв	603/605
B15	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	O-CHF ₂	H	H	F	165-168 °C	1,30 хв	587/589
B16	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	F	197-198 °C	1,31 хв	573
B17	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	F	160-163 °C	1,35 хв	605/607
B18	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	CF ₃	H	H	Cl	93-96 °C	1,41 хв	621/623
B19	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	Cl	Cl	H	F	222-223 °C	1,34 хв	573/575
B20	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	O-CHF ₂	H	H	F	173-174 °C	1,25 хв	571
B21	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	O-CHF ₂	H	H	Cl	170-171 °C	1,31 хв	587/589
B22	2,5-дифтор- пірид-4-ил-	Cl	Cl	H	Cl	232-237 °C	1,38 хв	589/591
B23	2-хлор-5-фтор- пірид-4-ил-	Cl	Cl	H	F	225-229 °C	1,36 хв	589/591
B24	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	O-CHF ₂	H	H	Cl	79-83 °C	1,36 хв	619/621
B25	2,5-дихлор- пірид-4-ил-	O-CHF ₂	H	H	F	204-206 °C	1,31 хв	603/605
B26	2-хлор-пірид-4- ил-	Cl	Cl	H	F	128-131 °C	1,30 хв	571/573

Приклад 10

Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-хлор-піримідин-2-ил)-бензил]-1-оксі-піперидин-4-іл}-4-трифторметилфеніл)-ізонікотинаміду (сполука C1 з таблиці C):



5

Розчин 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-хлор-піримідин-2-ил)-бензил]-1-оксі-піперидин-4-іл}-4-трифторметилфеніл)-ізонікотинаміду (270 мг, приклад 1) у дихлорметані (12 мл) обробляли 3-

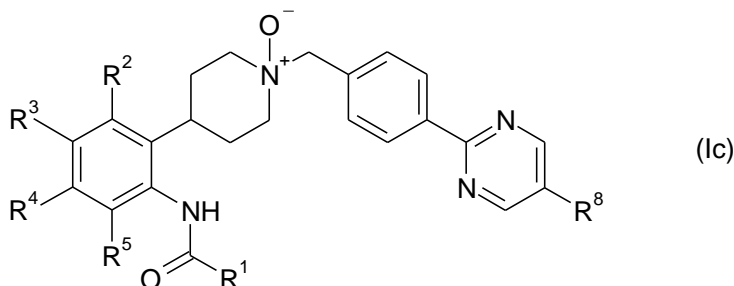
хлорпероксibenзойною кислотою (92 мг) за кімнатної температури. Розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин, і шляхом фільтрації збирали осад. Отриману тверду речовину промивали діетиловим ефіром і висушували під високим вакуумом для отримання вказаної у заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору. М.р. 193-194 °C. MS (ES+) 603/605 (MH+).

5

Наведені нижче сполуки були отримані за процедурами, аналогічними описаним у прикладі 10:

Таблиця C

Сполука формули(Ic)

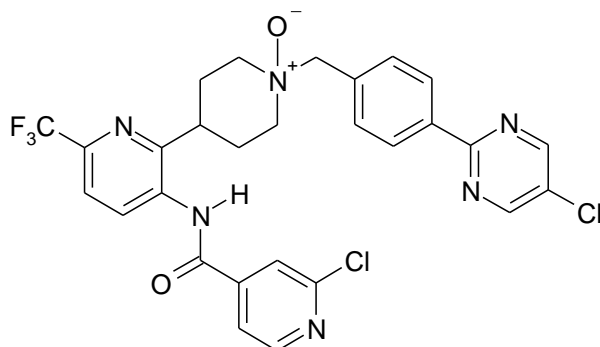


№ сполуки	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	M.p.
C1	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	193-194 °C
C2	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	F	178-179 °C
C3	2-хлор-5-фтор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	198-199 °C
C4	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	F	H	Cl	196-197 °C
C5	2-хлор-пірид-4-ил-	F	-F	H	H	Cl	183-184 °C
C6	2-хлор-пірид-4-ил-	F	-CF ₃	H	H	Cl	207-209 °C
C7	2-фтор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	193-196 °C
C8	2-метоксі-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	183-186 °C
C9	2,6-дихлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	193-196 °C
C10	2,5-дихлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	188-192 °C
C11	2-хлор-5-фтор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	F	H	Cl	184-187 °C
C12	2,6-дихлор-пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	194-197 °C
C13	2-фтор-пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	>220 °C
C14	2-хлор-5-фтор-пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	191-195 °C
C15	2-метоксі-пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	183-187 °C
C16	2-хлор-пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	199-205 °C
C17	2,5-дихлор-пірид-4-ил-	F	Cl	H	H	Cl	208-211 °C

10

Приклад 11

Цей приклад ілюструє отримання 2-хлор-N-{1'-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-6-метил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}-ізонікотинаміду (сполука D1 з таблиці D):

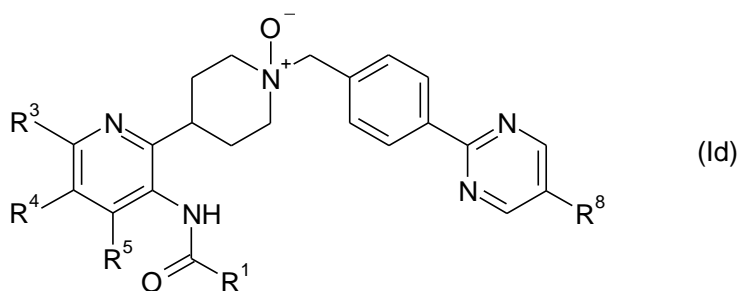


Розчин 2-хлор-N-{1'-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-6-метил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}-ізонікотинаміду (188 мг, приклад 5) у дихлорметані (8 мл) обробляли 3-хлорпероксibenзойною кислотою (65 мг) за кімнатної температури. Розчин перемішували за кімнатної температури всю ніч, і шляхом фільтрації збирали осад. Отриману тверду речовину промивали діетиловим ефіром і висушували під високим вакуумом для отримання вказаної у заголовку сполуки (170 мг) у вигляді порошку білого кольору. М.р. 177 °С. MS (ES+) 603/605 (MH+).

Наведені нижче сполуки були отримані за процедурами, аналогічними описаним у прикладі 11:

Таблица D

Сполуки формули (Id)

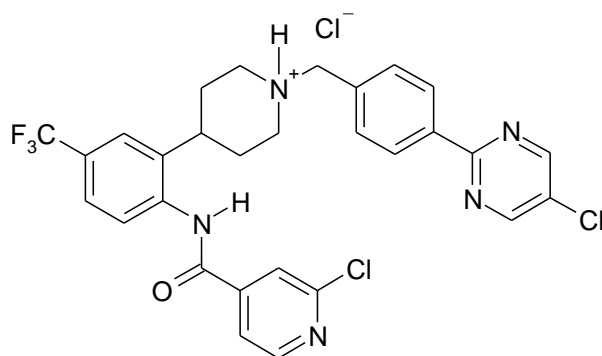


№ сполуки	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	М.р.
D1	2-хлор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	Cl	177 °С
D2	2-хлор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	F	201 °С
D3	5-хлор-2-фтор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	Cl	183-185 °С
D4	2-хлор-5-фтор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	H	Cl	173-175 °С
D5	2-хлор-пірид-4-ил-	-CF ₃	H	F	Cl	222-224 °С

Отримання наступних солей E1 та E2 з таблиці E було описано у прикладі 1 і прикладі 2 відповідно. Інші солі можуть бути отримані за процедурами, аналогічними описаним у наведеному нижче прикладі 12:

Приклад 12

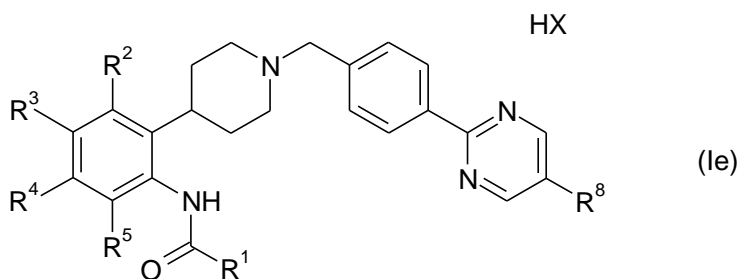
Цей приклад ілюструє отримання гідрохлориду 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-піперидин-4-іл}-4-трифторметилфеніл)-ізонікотинаміду (сполука E3 з таблиці E):



- Розчин 2-хлор-N-(2-{1-[4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензил]-піперидин-4-іл}-4-трифторметилфеніл)-ізонікотинаміду (1 г, приклад 1) у дихлорметані (50 мл) обробляли газом соляної кислоти протягом 2 хвилин. Тверду речовину білого кольору, що утворилася, промивали діетиловим ефіром і висушували під високим вакуумом для отримання вказаної у заголовку сполуки (1 г) у вигляді порошку білого кольору. М.р. 282-283 °С.

Таблиця Е

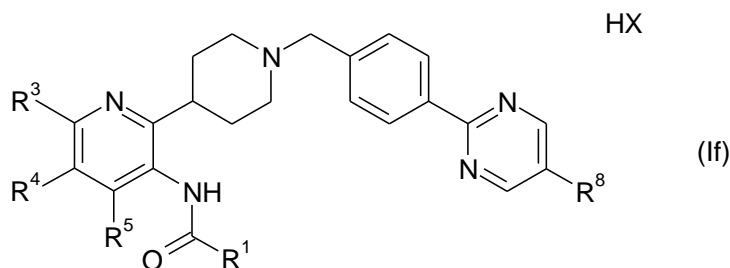
Сполуки формули (Ie)



№ сполуки	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	HX	М.р.
E1	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	CH ₃ CO ₂ H	222-223 °С
E2	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	F	CH ₃ CO ₂ H	154 °С
E3	2-хлор-пірид-4-ил-	H	-CF ₃	H	H	Cl	HCl	282-283 °С
E4	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	2-гідроксі-бензойна кислота	225 °С
E5	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	2,3,4,5-тетра-гідроксі-6-оксогексанова кислота	165 °С
E6	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	2-хлор-бензойна кислота	166 °С
E7	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	Фосфорна кислота	125 °С
E8	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	3-гідроксі-пропан-1-сульфонова кислота	183 °С
E9	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	Етансульфонова кислота	260 °С
E10	2-хлор-пірид-4-ил-	H	CF ₃	H	H	Cl	Толуол-4-сульфонова кислота	242 °С

Отримання наступних солей було описано у прикладі 5 і прикладі 6 відповідно:

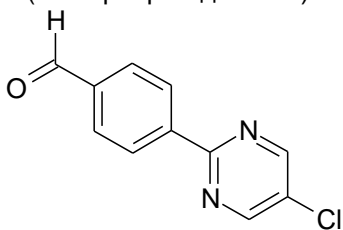
Сполуки формули (If)



№ сполуки	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	HX	M.p.
F1	2-хлор-піридин-4-ил-	-CF ₃	H	H	Cl	CH ₃ CO ₂ H	254-255 °C
F2	2-хлор-піридин-4-ил-	-CF ₃	H	H	F	CH ₃ CO ₂ H	143 °C

Препарат 1

4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензальдегід

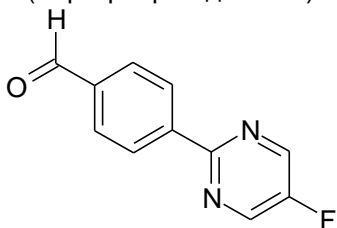


5

Дихлор-біс(трифенілфосфін) паладію (3,5 г) додавали до перемішаного розчину 4-формілбензолборонової кислоти (32,5 г), 2,5-дихлор-піримідину (30 г) у толуолі (1000 мл) й етанолі (100 мл) в атмосфері аргону. Розчин очищали за допомогою аргону, та додавали водний розчин карбонату натрію (2N) (200 мл). Реакційну суміш перемішували за температури 60 °C протягом 90 хвилин, охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом і поспідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та розсоллом. Об'єднані органічні екстракти обробляли активованим вугіллям, висушували над сульфатом натрію, фільтрували через Hyflo® та випарювали під вакуумом. Залишок розтирали з діетиловим ефіром (100 мл), тверду речовину відділяли шляхом фільтрації та висушували під високим вакуумом для отримання 4-(5-хлор-піримідин-2-іл)-бензальдегіду у вигляді твердої речовини білого кольору. М.р. 186 °C. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,10 (d, 2H), 8,55 (d, 2H), 9,1 (s, 2H).

Препарат 2

4-(5-фтор-піримідин-2-іл)-бензальдегід



20

Вказану в заголовку сполуку отримували за процедурою, аналогічною описаній для препарату 1, починаючи з 2-хлор-5-фтор-піримідину для отримання 4-(5-хлор-піримідин-2-іл) бензальдегіду у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ES+) 203 (M⁺); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,0 (d, 2H), 8,6 (d, 2H), 28,75 (s, 2H).

25

Біологічні приклади

Цей приклад ілюструє пестицидні/інсектицидні властивості сполук формули (I). Проводилися наступні дослідження:

Spodoptera littoralis (єгипетська бавовняна совка):

Листки бавовни поміщали на агар в 24-лунковий титраційний мікропланшет і обприскували досліджуваними розчинами при нормі внесення 200 ppm. Після висушування листки заражали 5 личинками першого личинкового віку (L1). Через 3 дні після обробки (DAT) взірці перевіряли на смертність, харчову поведінку та регулювання росту.

5 Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі зі *Spodoptera littoralis* склала не менш 80 %:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, 10 A59, A60, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, D1, D2, D3, D4, D5, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, F1, F2.

Heliothis virescens (тютюнова совка):

15 Яйця (віком 0-24 години) поміщали у 24-лунковий титраційний мікропланшет на штучне поживне середовище і обробляли досліджуваними розчинами при нормі внесення 200 ppm (концентрація в лунці 18 ppm) шляхом відмірювання піпеткою. По закінченні інкубаційного періоду у 4 дні взірці перевіряли на смертність яєць, смертність личинок і регуляцію росту.

Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі зі *Heliothis virescens* склала не менш 80 %:

20 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, 25 C15, C16, C17, D1, D2, D3, D4, D5, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, F1, F2.

Plutella xylostella (капустяна серпокрила міль):

24-лунковий титраційний мікропланшет (МТР) зі штучним поживним середовищем обробляли досліджуваними розчинами при нормі внесення 200 ppm (концентрація у лунці 18 ppm) шляхом відмірювання піпеткою. Після висушування МТР заражали личинками другого личинкового віку (L2) (7-12 личинок на лунку). По закінченні інкубаційного періоду у 6 днів взірці 30 перевіряли на смертність личинок і регуляцію росту.

Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі зі *Plutella xylostella* склала не менш 80 %:

35 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, D1, D2, D3, D4, D5, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, F1, F2.

40 *Diabrotica balteata* (кукурудзяна коренева гусениця):

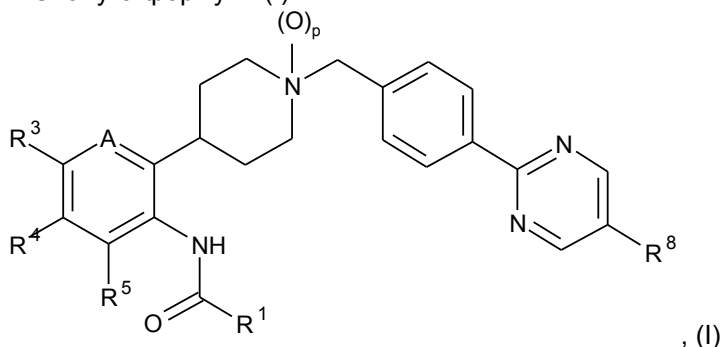
24-лунковий титраційний мікропланшет (МТР) зі штучним поживним середовищем обробляли досліджуваними розчинами при нормі внесення 200 ppm (концентрація у лунці 18 ppm) шляхом відмірювання піпеткою. Після висушування МТР заражали личинками другого личинкового віку (L2) (6-10 личинок на лунку). По закінченні інкубаційного періоду у 5 днів взірці 45 перевіряли на смертність личинок і регуляцію росту.

Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі з *Diabrotica balteata* склала не менш 80 %:

50 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A27, A28, A30, A32, A33, A34, A35, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C17, D1, D2, D3, D4, D5, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, F1, F2.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



де

A означає CR^2 або N;

p дорівнює 0 або 1;

R^1 означає пірид-4-ил, що необов'язково містить один або два замісники, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, C_1 - C_3 алкілу, C_1 - C_3 галоалкілу або C_1 - C_3 алкокси;

R^2 означає водень, галоген, C_1 - C_3 галоалкіл або C_1 - C_3 галоалкокси;

R^3 та R^4 незалежно означають водень, галоген, ціано, C_1 - C_8 алкіл, C_1 - C_8 галоалкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 галоалкеніл, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_3 - C_8 галоциклоалкіл, C_1 - C_8 алкокси, C_1 - C_8 галоалкокси, C_1 - C_8 алкілтіо або C_1 - C_8 галоалкілтіо;

R^5 означає водень або галоген;

R^8 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_8 алкіл, C_1 - C_8 галоалкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 галоалкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_1 - C_8 алкокси чи C_1 - C_8 галоалкокси або сіль цих сполук.

2. Сполука за п. 1, де R^1 означає пірид-4-ил, що необов'язково містить один або два замісники, кожен з яких незалежно вибраний з фтору, хлору, бром, метилу, диформметилу, хлордиформметилу, триформметилу чи метокси.

3. Сполука за п. 1 або 2, де R^3 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо чи C_1 - C_6 галоалкілтіо.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^4 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо чи C_1 - C_6 галоалкілтіо.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^5 означає водень, фтор, хлор або бром.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^8 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_3 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 галоалкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 алкокси чи C_1 - C_6 галоалкокси.

7. Спосіб боротьби з комахами, акаридами, нематодами або молюсками, який полягає у нанесенні на шкідника, на місцезнаходження шкідника або на рослину, чутливу до атаки шкідника, достатньої для знищення комах, акарид, нематод або молюсків кількості сполуки формули (I), визначеної у будь-якому з пп. 1-6.

8. Інсектицидна, акарицидна, нематодцидна або молюскоцидна композиція, яка містить достатню для знищення комах, акарид, нематод або молюсків кількість сполуки формули (I), визначеної у будь-якому з пп. 1-6.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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