



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101046

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

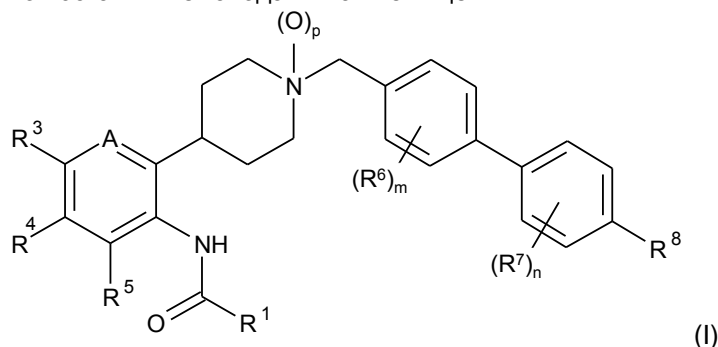
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 01680	(72) Винахідник(и):	Піттерна Томас (AT/CH), Кассер Жером Ів (FR/CH), Корсі Камілла (IT/CH), Майснфіш Петер (CH)
(22) Дата подання заявки:	06.07.2009	(73) Власник(и):	СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2013	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	0813436.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006003494, A, 12.01.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.07.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.05.2011, Бюл.№ 10		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2013, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2009/058482, 06.07.2009		

## (54) ІНСЕКТИЦИДНІ ФЕНІЛ- АБО ПІРИДИЛПІПЕРИДИНИ

## (57) Реферат:

Сполука формули (I), в якій А, р, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m, R<sup>7</sup>, n та R<sup>8</sup> є такими, як визначено в пункті 1 формули винаходу, композиція на її основі та спосіб боротьби з комахами, кліщами, молюсками і нематодами та їх знищення.



UA 101046 C2

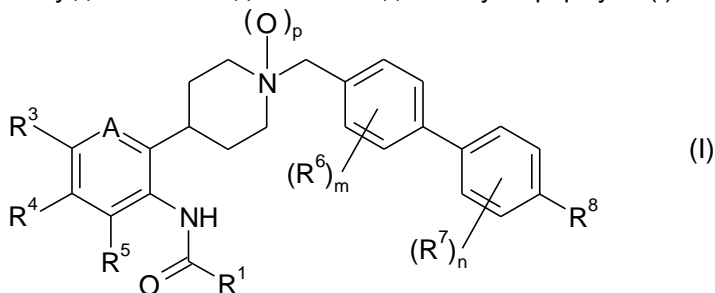


Даний винахід належить до деяких похідних піперидину, до проміжних продуктів, що застосовуються для їх одержання, до способів їх застосування для боротьби з комахами-, кліщами-, нематодами- і молюсками-шкідниками та їх знищення і до інсектицидних, акарицидних, нематодцидних та молюскоцидних композицій, які їх містять.

5 Похідні піперидину, що мають інсектицидну властивість, розкриті, наприклад у WO 2006/003494.

Згідно винаходу неочікувано було встановлено, що деякі похідні піперидину мають покращені інсектицидні властивості.

Тому даний винахід належить до сполуки формули (I):



в якій

A означає CR<sup>2</sup> або N;

p дорівнює 0 або 1;

R<sup>1</sup> означає пірид-4-ил, що необов'язково містить 1 або 2 замісника, кожен з яких незалежно

15 вибраний з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкілу;

R<sup>2</sup> означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкоксигрупу;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно означають водень, галоген, ціаногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-галогенциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-

20 алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкілтіогрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкілтіогрупу;

R<sup>5</sup> означає водень або галоген;

кожен R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно означає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-

алкоксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкоксигрупу;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2; i

25 R<sup>8</sup> означає водень, галоген, ціаногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкоксигрупу; або до її солі.

Сполуки формули (I) можуть існувати в різних геометричних ізомерних або оптичних ізомерних або таутомерних формах. В обсяг даного винаходу входять усі такі ізомери і таутомери та їх суміші у всіх співвідношеннях, а також ізотопозаміщені форми, такі як

30 дейтеровані сполуки.  
Кожен алкільний фрагмент, окремо або у вигляді частини більшої групи (такої як алкоксигрупа або алкілтіогрупа) має лінійний або розгалужений ланцюг і означає, наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил або трет-бутил. Алкільні групи бажано являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільні групи, більш бажано C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкільні групи и найбільш бажано C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільні групи.

Алкенільні та алкінільні фрагменти можуть перебувати у вигляді лінійних або розгалужених ланцюгів і алкенільні фрагменти, якщо це підходить, можуть перебувати в (E) або (Z)-конфігурації. Прикладами є вініл, аліл і пропаргіл. Алкенільні та алкінільні групи бажано являють собою C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенільні або -алкінільні групи, більш бажано C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- і найбільш бажано C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкенільні або -алкінільні групи.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Галогеналкільні групи (окремо або у вигляді частини більш великої групи, такої як галогеналкоксигрупа або галогеналкілтіогрупа) являють собою алкільні групи, які заміщені одним або більшою кількістю однакових або різних атомів галогенів і являють собою, наприклад

45 -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>.  
Галогеналкільні групи являють собою алкільні групи, які заміщені одним або більшою кількістю однакових або різних атомів галогенів і являють собою, наприклад, CH=CF<sub>2</sub> або CCl=CClF.

50 Циклоалкільні групи можуть бути моно- або біциклічними і необов'язково можуть бути заміщені однією або більше метильними групами. Циклоалкільні групи бажано містять від 3 до 8 атомів вуглецю, більш бажано від 3 до 6 атомів вуглецю. Прикладами моноциклічних

циклоалкільних груп є циклопропіл, 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Галогенциклоалкільні групи являють собою циклоалкільні групи, які заміщені одним або більшою кількістю однакових або різних атомів галогенів і необов'язково можуть бути заміщені одним або більшою кількістю метильних груп. Прикладами моноциклічних галогенциклоалкільних груп є 2,2-дихлорциклопропіл-, 2,2-дихлор-1-метилциклопропіл і 2-хлор-4-фторциклогексил.

Солі складаються з зарядженої модифікації сполуки формули (I) і протилежно зарядженого протиіона. Сполуки формули (I) можуть бути позитивно заряджені, наприклад, по атому азоту піперидинового кільця, якщо атом азоту кватернізований шляхом протонування за допомогою органічної або неорганічної кислоти. Підходящі органічні кислоти включають бутилсульфонову кислоту, 2-хлорбензойну кислоту, етилсульфонову кислоту, 3-гідроксипропансульфонову кислоту, 4-метилбензолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, 3-феноксипропіонову кислоту, тридеканову кислоту і трифтороцтову кислоту. Підходящі неорганічні кислоти включають хлористоводневу кислоту і фосфорну кислоту.

N-Оксиди являють собою сполуки формули (I), в якій атом азоту окиснений. Зокрема, N-оксиди являють собою сполуки формули (I), в якій окиснений атом азоту піперидинового кільця. Окиснювальні реагенти, за допомогою яких сполуку формули (I) можна перетворити в N-оксид формули (I), включають водний розчин пероксиду водню.

Бажані групи і значення для  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , m,  $R^7$ , n і  $R^8$  в будь-якій їх комбінації є такими, як зазначено нижче.

Бажано, якщо  $R^1$  означає пірид-4-ил, що необов'язково містить 1 або 2 замісника, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, метил, дифторметил, хлордифторметил і трифторметил; більш бажано, якщо  $R^1$  означає пірид-4-ил, що необов'язково містить 1 або 2 замісника, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор, хлор і метил; найбільш бажано, якщо  $R^1$  означає пірид-4-ил, що необов'язково містить 1 або 2 замісника, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор і хлор. Бажано, щоб один замісник знаходився в положенні 2 пірид-4-илового кільця і другий замісник необов'язково знаходився в положенні 5 або положенні 6 пірид-4-илового кільця. Приклади найбільш бажаних груп  $R^1$  включають 2-фторпірид-4-ил, 2-хлорпірид-4-ил, 2,5-дихлорпірид-4-ил і 2,6-дихлорпірид-4-ил.

Бажано, якщо  $R^2$  означає водень або галоген.

Більш бажано, якщо  $R^2$  означає водень, фтор або хлор.

Ще більш бажано, якщо  $R^2$  означає водень або фтор.

Найбільш бажано, якщо  $R^2$  означає водень.

Бажано, якщо  $R^3$  означає водень, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкілтіогрупу або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілтіогрупу.

Більш бажано, якщо  $R^3$  означає водень, фтор, хлор, бром, ціаногрупу, метил, ізопропіл, фторметил, дифторметил, трифторметил, гептафторізопропіл, вініл, циклопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу, 2,2,2-трифторетоксигрупу або трифторметилтіогрупу.

Ще більш бажано, якщо  $R^3$  означає водень, фтор, хлор, бром, дифторметил, трифторметил, гептафторізопропіл, вініл, циклопропіл, метоксигрупу, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу або 2,2,2-трифторетоксигрупу.

Ще більш бажано, якщо  $R^3$  означає водень, фтор, хлор, бром, трифторметил, циклопропіл або трифторметоксигрупу.

Найбільш бажано, якщо  $R^3$  означає трифторметил.

Бажано, якщо  $R^4$  означає водень, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкілтіогрупу або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілтіогрупу.

Більш бажано, якщо  $R^4$  означає водень, фтор, хлор, бром, метил, ізопропіл, фторметил, дифторметил, трифторметил, гептафторізопропіл, вініл, циклопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу або 2,2,2-трифторетоксигрупу.

Ще більш бажано, якщо  $R^4$  означає водень, фтор, хлор, метил або трифторметил.

Найбільш бажано, якщо  $R^4$  означає водень.

Бажано, якщо  $R^5$  означає водень, фтор, хлор або бром.

Більш бажано, якщо  $R^5$  означає водень або фтор.

Найбільш бажано, якщо  $R^5$  означає водень.

Бажано, якщо кожен  $R^6$  незалежно означає галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу.

Більш бажано, якщо кожен  $R^6$  незалежно означає фтор, хлор, метил або метоксигрупу.

Найбільш бажано, якщо кожен  $R^6$  незалежно означає фтор або хлор.

Бажано, якщо  $m$  дорівнює 0 або 1.

Найбільш бажано, якщо  $m$  дорівнює 0.

5 Бажано, якщо кожен  $R^7$  незалежно означає галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу.

Більш бажано, якщо кожен  $R^7$  незалежно означає фтор, хлор, метил або метоксигрупу.

Найбільш бажано, якщо кожен  $R^7$  незалежно означає фтор або хлор.

Бажано, якщо  $n$  дорівнює 0 або 1.

Найбільш бажано, якщо  $n$  дорівнює 0.

10 Бажано, якщо  $R^8$  означає водень, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -галогеналкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигрупу.

Більш бажано, якщо  $R^8$  означає водень, фтор, хлор, бром, ціаногрупу, метил, трифторметил, циклопропіл, етиніл, метоксигрупу або трифторметоксигрупу.

15 Ще більш бажано, якщо  $R^8$  означає фтор, хлор, бром, трифторметил або трифторметоксигрупу.

Ще більш бажано, якщо  $R^8$  означає фтор, хлор або трифторметил.

Найбільш бажано, якщо  $R^8$  означає фтор.

20 Бажаним варіантом здійснення є сполуки формули (Ia), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), А означає C-H, і  $m$ ,  $n$  та  $p$  дорівнюють 0. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

Бажаним варіантом здійснення є сполуки формули (Ib), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), А означає C-H,  $m$  та  $n$  дорівнюють 0, і  $p$  дорівнює 1. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

25 Бажаним варіантом здійснення є сполуки формули (Ic), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), А означає N, і  $m$ ,  $n$  та  $p$  дорівнюють 0. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

Бажаним варіантом здійснення є сполуки формули (Id), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), А означає N,  $m$  та  $n$  дорівнюють 0, і  $p$  дорівнює 1.

30 Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

Бажаним варіантом здійснення є сполуки формули (Ie), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), А означає C-F, і  $m$ ,  $n$  та  $p$  дорівнюють 0. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

35 Бажаним варіантом здійснення є сполуки формули (If), в якій А,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I),  $R^4$  та  $R^5$  означають Н, і  $p$  дорівнює 0, за умови, що щонайменше один з  $m$  або  $n$  не дорівнює 0. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I), за винятком того, що щонайменше один з  $m$  і  $n$  не дорівнює 0.

40 Бажаним варіантом здійснення є сполуки формули (Ig), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I) і А означає C-F,  $m$  та  $n$  дорівнюють 0, і  $p$  дорівнює 1. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

Бажаним варіантом здійснення є сполуки формули (Ih), в якій А,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  і  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I),  $R^4$  та  $R^5$  означають Н, і  $p$  дорівнює 1, за умови, що щонайменше один з  $m$  або  $n$  не дорівнює 0. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I), за винятком того, що щонайменше один з  $m$  і  $n$  не дорівнює 0.

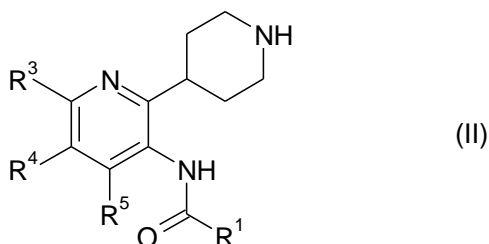
50 Бажаним варіантом здійснення є солі формули (Ij), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), А означає C-H,  $m$  та  $n$  дорівнюють 0,  $p$  дорівнює 1, і НХ вибраний з групи, що включає 2-хлорбензойну кислоту, етансульфонову кислоту, хлористоводневу кислоту, 3-гідроксипропан-1-сульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, (4-метилфеніл)сульфонову кислоту, 3-феноксипропіонову кислоту, фосфорну кислоту, тридеканову кислоту, трифтороцтову кислоту. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

55 Бажаним варіантом здійснення є солі формули (Ik), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), НХ є таким, як визначено для сполуки формули (Ij), А означає N,  $m$  та  $n$  дорівнюють 0, і  $p$  дорівнює 1. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

60 Бажаним варіантом здійснення є солі формули (Im), в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), НХ є таким, як визначено для сполуки формули (Ij), А означає N, і  $m$ ,  $n$  та  $p$  дорівнюють 0. Переваги для  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^8$  є такими ж, які вказані для

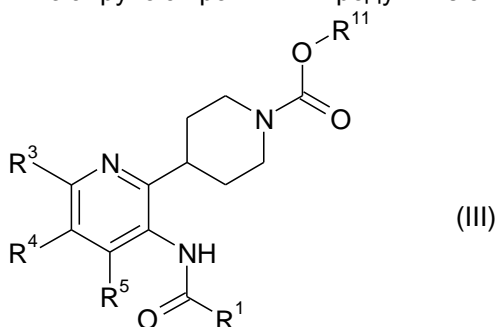
сполуки формули (I).

Деякі проміжні продукти є новими і утворюють ще один об'єкт даного винаходу. Однією такою групою проміжних продуктів є сполуки формули (II)



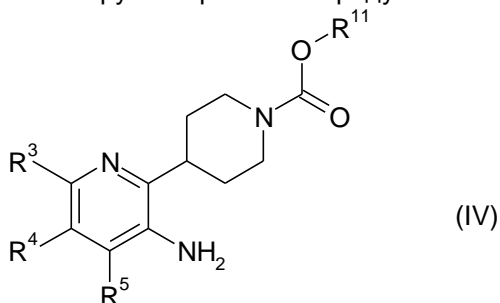
5 в якій R¹, R³, R⁴ та R⁵ є такими, як визначено для сполуки формули (I). Переваги для R¹, R³, R⁴ та R⁵ є такими ж, які вказані для сполуки формули (I).

Іншою групою проміжних продуктів є сполуки формули (III)



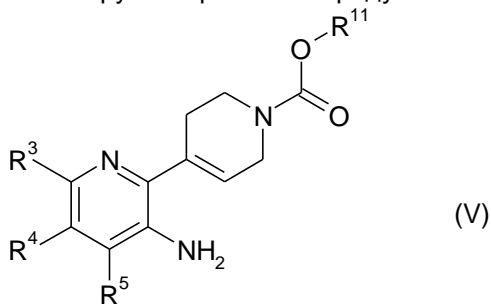
10 в якій R¹, R³, R⁴ та R⁵ є такими, як визначено для сполуки формули (I); і R¹¹ означає C₁-C₆-алкіл, такий як трет-бутил, C₂-C₆-алкеніл, такий як аліл, або бензил, що необов'язково містить від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу і C₁-C₆-галогеналкоксигрупу. Переваги для R¹, R³, R⁴ та R⁵ є такими ж, які вказані для сполуки формули (I). R¹¹ бажано означає трет-бутил.

Іншою групою проміжних продуктів є сполуки формули (IV)



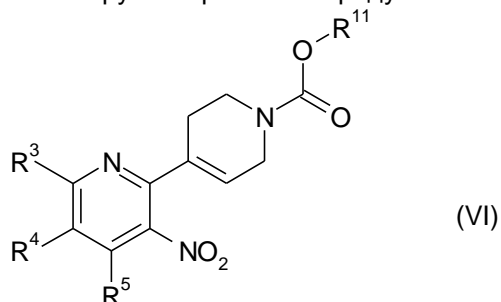
15 в якій R³, R⁴ та R⁵ є такими, як визначено для сполуки формули (I), або R³ та R⁵ означають водень і R⁴ означає фтор, хлор або трифторметил; і R¹¹ є таким, як визначено для сполуки формули (III). Переваги для R³, R⁴ та R⁵ є такими ж, які вказані для сполуки формули (I). Перевага для R¹¹ є такою ж, яка вказана для сполуки формули (III).

20 Іншою групою проміжних продуктів є сполуки формули (V)



25 в якій R³, R⁴ та R⁵ є такими, як визначено для сполуки формули (I), або R³ та R⁵ означають водень і R⁴ означає фтор, хлор або трифторметил; і R¹¹ є таким, як визначено для сполуки формули (III). Переваги для R³, R⁴ та R⁵ є такими ж, які вказані для сполуки формули (I). Перевага для R¹¹ є такою ж, яка вказана для сполуки формули (III).

Іншою групою проміжних продуктів є сполуки формули (VI)

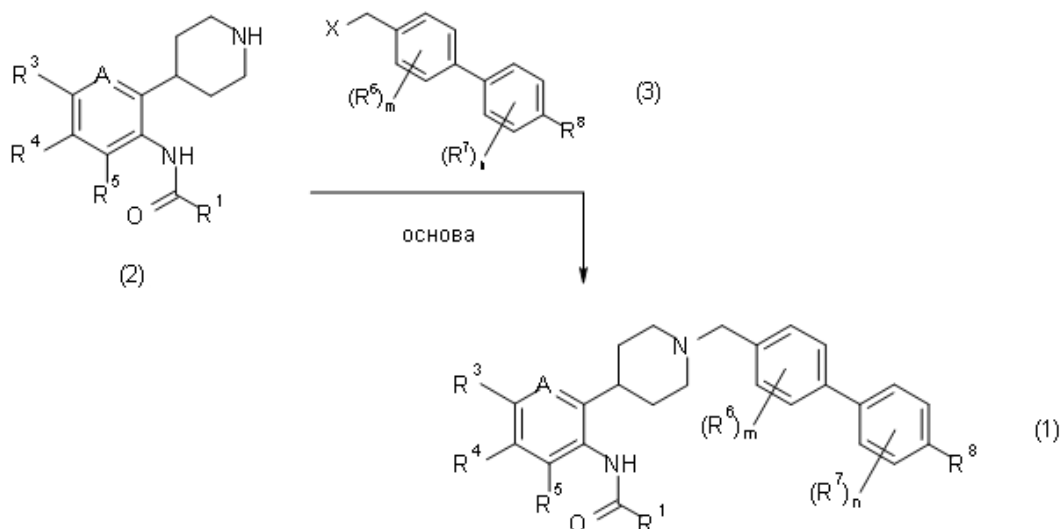


в якій  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  є такими, як визначено для сполуки формули (I); і  $R^{11}$  є таким, як визначено для сполуки формули (III). Переваги для  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  є такими ж, які вказані для сполуки формули (I). Перевага для  $R^{11}$  є такою ж, яка вказана для сполуки формули (III).

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна одержати за різними методиками, як це описано у WO 2006/003494. Наприклад, сполуки формули (I) можна одержати у відповідності зі схемами 1, 2 та 3.

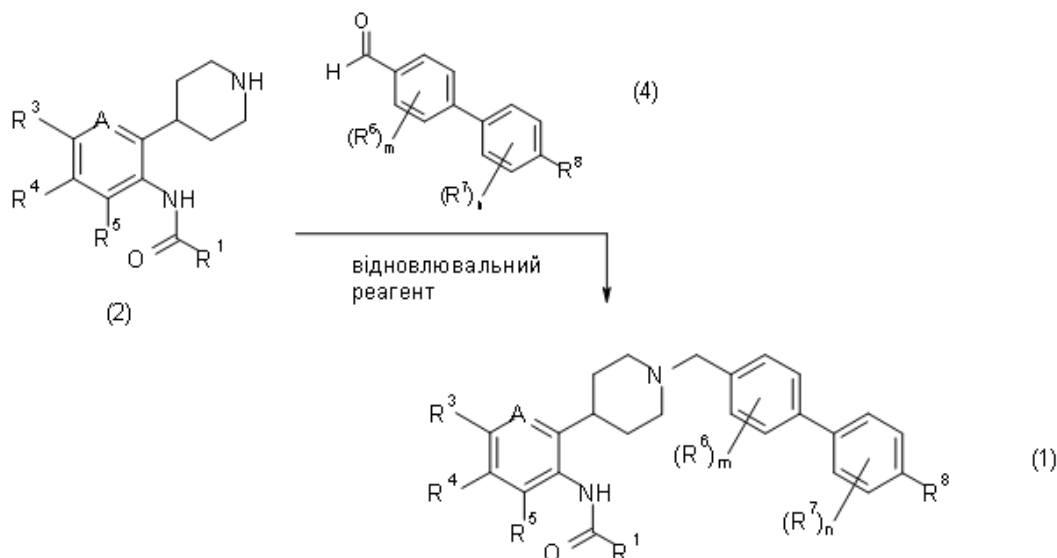
Таким чином, сполуку формули (1), в якій  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), можна одержати зі сполуки формули (2), в якій  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  є такими, як визначено для сполуки формули (I), за реакцією зі сполукою формули (3), в якій  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  та  $R^8$  є такими, як визначено для сполуки формули (I) і  $X$  означає групу, що відщеплюється, таку як галогенід (наприклад, хлорид, бромід або йодид) або сульфонат (наприклад, мезилат або тозилат), у присутності основи, такої як третичний амін (наприклад, діізопропілетиламін або триетиламін), в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, ацетонітрил або  $N$ ,  $N$ -диметилформамід, при температурі, рівній від 0 до 100 °C, зазвичай при температурі навколишнього середовища, як показано на схемі 1.

Схема 1



Альтернативно, сполуку формули (1), визначену вище, можна одержати зі сполуки формули (2), визначеної вище, за реакцією з альдегідом формули (4), в якій  $R^8$  є таким, як визначено для сполуки формули (I), у присутності відновлювального реагенту, такого як (триацетокси)борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію або боран і т.п., в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, метанол або етанол, при температурі, рівній від 0 до 100 °C, зазвичай при температурі навколишнього середовища, як показано на схемі 2.

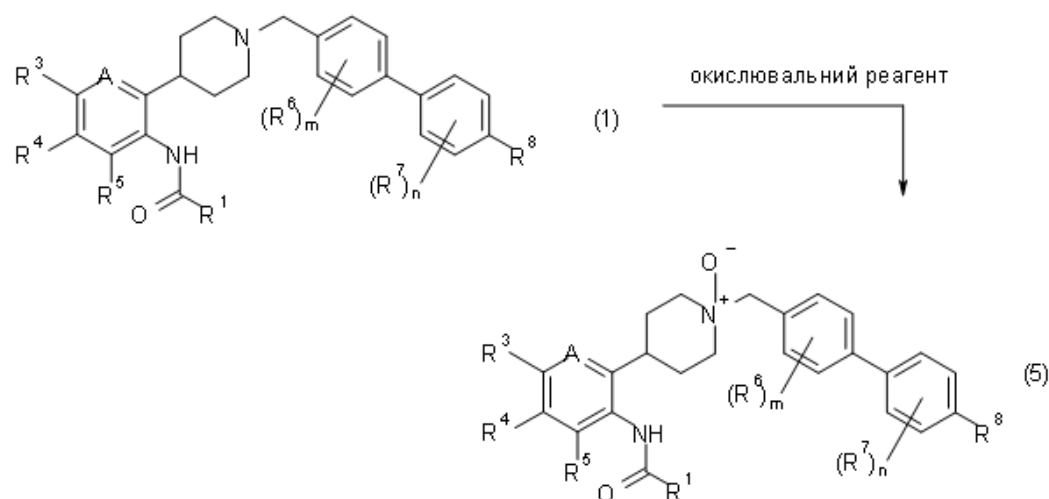
Схема 2



Сполуки формули (2) можна одержати так, як описано у WO 2006/003494. Приклади цих методик наведені у прикладах одержання сполук.

Сполуки формули (3) та (4) є відомими сполуками або їх можна одержати за методиками, відомими фахівцю в даній галузі техніки. Приклади цих методик наведені в прикладах одержання сполук.

Схема 3



N-Оксиди формули (5) можна одержати шляхом окислення сполуки формули (1) окислювальним реагентом, таким як пероксид водню або 3-хлорпероксибензойна кислота, в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, етанол, метанол або вода, або в суміші розчинників, при температурі, рівній від -78 до 100 °С, зазвичай при температурі навколишнього середовища, як показано на схемі 3.

Сполуки формули (I) мають поліпшену пестицидну здатність. Наприклад, сполуки можуть мати підвищену інсектицидну активність та/чи поліпшену світловитривалість.

Сполуки формули (I) можна використовувати для боротьби з нашествиям зазначених нижче шкідників-комах та їх знищення, таких як лускокрилі, двокрилі, клопи, бахромчатокрилі, прямокрилі, таргани, жорсткокрилі, блохи, перетинчастокрилі і терміти, а також інші безхребетні шкідники, наприклад, кліщі, нематоди та молюски. Комахи, кліщі, нематоди та молюски далі спільно будуть називатися шкідниками. Шкідники, з якими можна боротися і яких можна знищувати шляхом застосування сполук, запропонованих у даному винаході, включають шкідників, пов'язаних із землеробством (цей термін включає вирощування врожаю для одержання харчових продуктів і продуктів з волокон), плідівництва і тваринництва, свійськими тваринами, лісівництвом і зберіганням продуктів рослинного походження (таких як плоди, зерно і деревина); шкідників, пов'язаних з пошкодженням штучних споруджень і

передачею хвороб людині та тваринам; а також дратівних шкідників (таких як мухи).

Приклади видів шкідників, боротися з якими можна за допомогою сполук формули (I), включають: *Myzus persicae* (попелиця), *Aphis gossypii* (попелиця), *Aphis fabae* (попелиця), *Lygus* spp. (клопи), *Dysdercus* spp. (клопи), *Nilaparvata lugens* (дельфацид), *Nephotettix inciticeps* (цикадка), *Nezara* spp. (щитники), *Euschistus* spp. (щитники), *Leptocorisa* spp. (щитники), *Frankliniella occidentalis* (трипс), *Thrips* spp. (трипси), *Leptinotarsa decemlineata* (колорадський жук), *Anthonomus grandis* (довгоносик бавовняний), *Aonidiella* spp. (червці), *Trialeurodes* spp. (білокрилки), *Bemisia tabaci* (білокрилка), *Ostrinia nubilalis* (метелик кукурудзяний), *Spodoptera littoralis* (гусениця совки бавовняної), *Heliothis virescens* (гусениця тютюнової листовійки-брунькоїда), *Helicoverpa armigera* (коробковий хробак), *Helicoverpa zea* (коробковий хробак), *Sylepta derogata* (листовійка бавовняна), *Pieris brassicae* (капустниця), *Plutella xylostella* (моль капустяна), *Agrotis* spp. (совки), *Chilo suppressalis* (свердлильник рисовий стеблевий), *Locusta migratoria* (сарана), *Chortiocetes terminifera* (сарана), *Diabrotica* spp. (листоїди), *Panonychus ulmi* (кліщ червоний плодовий), *Panonychus citri* (кліщик червоний цитрусовий), *Tetranychus urticae* (кліщ двоплямовий павутинний), *Tetranychus cinnabarinus* (кліщ павутинний червоний), *Phyllocoptruta oleivora* (кліщ іржастий (іржавий) цитрусовий), *Polyphagotarsonemus latus* (широкий кліщ), *Brevipalpus* spp. (плоскі кліщі), *Boophilus microplus* (кліщ боофілюс), *Dermacentor variabilis* (іксодовий кліщ собачий), *Ctenocephalides felis* (блоха котяча), *Liriomyza* spp. (мінуючі мушки), *Musca domestica* (муха кімнатна), *Aedes aegypti* (комар), *Anopheles* spp. (кровопивні комари), *Culex* spp. (кровопивні комари), *Lucillia* spp. (м'ясні мухи), *Blattella germanica* (тарган), *Periplaneta americana* (тарган), *Blatta orientalis* (тарган), терміти сімейства *Mastotermitidae* (наприклад *Mastotermes* spp.), сімейства *Kalotermitidae* (наприклад *Neotermes* spp.), сімейства *Rhinotermitidae* (наприклад *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus* і *R. santonensis*) і сімейства *Termitidae* (наприклад *Globitermes sulphureus*), *Solenopsis geminata* (вогняна мураха), *Monomorium pharaonis* (фараонів мураха), *Damalinea* spp. і *Linognathus* spp. (пухоїди і воші), *Meloidogyne* spp. (кореневі нематоди), *Globodera* spp. і *Heterodera* spp. (гетеродериди), *Pratylenchus* spp. (нематоди, що ушкоджують рослини), *Rhizopholus* spp. (бананові норіві або свердлувальні нематоди), *Tylenchulus* spp. (цитрусові нематоди), *Haemonchus contortus* (ремонтхус), *Caenorhabditis elegans* (оцтова нематода), *Trichostrongylus* spp. (шлунково-кишкові нематоди) і *Deroceras reticulatum* (слимаки).

Тому даний винахід належить до способу боротьби з комахами, кліщами, нематодами і молюсками або їх знищення, який включає нанесення сполуки формули (I) або композиції формули, що містить сполуку (I), в інсектицидно, акарицидно, нематодцидно або молюскоцидно ефективній кількості на шкідників, на осередок шкідників, бажано на рослину, або на рослину, що піддається нашестю шкідників. Сполуки формули (I) бажано використовувати проти комах, кліщів або нематод.

При використанні в даному винаході термін "рослина" включає сіяння, чагарники і дерева.

Культури слід розуміти і як такі, що включають культури, яким надана стійкість до гербіцидів або класів гербіцидів (наприклад, до інгібіторів ALS-, GS-, EPSPS-, PPO-, ACCase і HPPD) за допомогою звичайних методик селекції або генної інженерії. Прикладом культури, якій за допомогою звичайних методик надана стійкість, наприклад, до імідазолінонів, наприклад, до імазамоксу, є суріпиця Clearfield® (канола). Прикладами культур, яким за допомогою методик генної інженерії надана стійкість до гербіцидів, є сорти кукурудзи, стійкі, наприклад, до гліфосату або глүфосинату, які є у продажу під торгівельними назвами RoundupReady® та LibertyLink®.

Під культурами також слід розуміти ті, у яких методами генної інженерії було вироблено стійкість до комах-шкідників, наприклад, Bt-кукурудзу (стійку до кукурудзяного метелика), Bt-бавовник (стійкий до бавовняного довогоносика), а також різноманітні сорти Bt-картоплі (стійкої до колорадського жука). Прикладами Bt-кукурудзи є гібриди кукурудзи Bt 176 сорту NK® (Syngenta Seeds). Прикладами трансгенних рослин, які містять один чи більшу кількість генів, які кодують стійкість до інсектицидів та виробляють один або більшу кількість токсинів, є KnockOut® (кукурудза), Yield Gard® (кукурудза), NuCOTIN33B® (бавовна), Bollgard® (бавовна), NewLeaf® (картопля), NatureGard® та Protexcta®.

Культурні рослини та їх насінний матеріал може бути стійким до гербіцидів і одночасно, також, до поїдання комахами (поєднані трансгенні характеристики). Насіння може, наприклад, мати здатність виробляти білок, що має інсектицидну активність Cry3 і одночасно бути стійкими стосовно гліфосату.

Під культурами також слід розуміти ті, які одержані за звичайними методами селекції або генної інженерії і зібраний врожай яких має додаткові характеристики (наприклад, покращену стабільність при зберіганні, більшу живильну цінність і покращений смак).

Для нанесення сполуки формули (I) у вигляді інсектициду, акарициду, нематоциду або молюскоциду на шкідників, на осередок шкідників або на рослини, що піддалися нашествю шкідників, сполуку формули (I), зазвичай, вносять в композицію, яка додатково до сполуки формули (I) включає підходящий інертний розріджувач або носій і необов'язково поверхнево-активну речовину (ПАР). ПАР є хімікатами, які здатні змінювати межі розділу (наприклад, межі розділу рідина\тверда речовина, рідина\повітря або рідина\рідина) шляхом зниження поверхневого натягу, що призводить до змін інших властивостей (наприклад, диспергування, емульгування і змочування). Бажано, щоб усі композиції (і тверді, і рідкі препарати) включали, в мас. %, від 0,0001 до 95 %, більш бажано від 1 до 85 %, наприклад, від 5 до 60 % сполуки формули (I). Композицію зазвичай застосовують для боротьби зі шкідниками таким чином, щоб сполука формули (I) наносилась в кількості, що становить від 0,1 г до 10 кг на гектар, бажано від 1 г до 6 кг на гектар, більш бажано від 1 г до 1 кг на гектар.

При використанні для протравлення насіння сполука формули (I) застосовується в кількості, що становить від 0,0001 до 10 г (наприклад, 0,001 г або 0,05 г), бажано від 0,005 до 10 г, більш бажано від 0,005 до 4 г на 1 кг насіння.

Іншим об'єктом даного винаходу є інсектицидна, акарицидна, нематоцидна або молюскоцидна композиція, що включає сполуку формули (I) в інсектицидно, акарицидно, нематоцидно або молюскоцидно ефективній кількості і його підходящий носій або розріджувач. Композиція бажано є інсектицидною, акарицидною, нематоцидною або молюскоцидною композицією.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб боротьби зі шкідниками в осередку, який включає обробку шкідників або осередку шкідників за допомогою композиції, що містить сполуку формули (I) в інсектицидно, акарицидно, нематоцидно або молюскоцидно ефективній кількості. Сполуки формули (I) бажано використовувати проти комах, кліщів або нематод.

Композиції можна обирати з цілого ряду типів препаратів, включаючи порошки для обпилення (ПО), розчинні порошки (РП), розчинні у воді гранули (ВГ), диспергуючі у воді гранули (ДГ), порошки, що змочуються (ЗП), гранули (ГР) (з повільним або швидким вивільненням), розчинні концентрати (РК) рідини, що змішуються з маслом (МР), рідини зверхмалого об'єму (РЗ), концентрати, що емульгуються (ЕК), концентрати, що диспергуються (ДК), емульсії (і масло-в-воді (ЕМ), і вода-в-маслі (ЕВ)), мікроемульсії (МЕ), концентрати суспензій (СК), аерозолі, препарати для дрібнокрапельного обприскування/фумігації, капсульовані суспензії (КС) і препарати для обробки насіння. Обраний тип композиції в кожному разі буде залежати від конкретного призначення і фізичних, хімічних та біологічних характеристик сполуки формули (I).

Порошки для обпилення (ПО) можна одержати шляхом змішування сполуки формули (I) з одним або більшою кількістю твердих розріджувачів (наприклад, природними глинами, каоліном, пірофілітом, бентонітом, оксидом алюмінію, монтморилонітом, кізельгуром, крейдою, діатомовою землею, фосфатами кальцію, карбонатами кальцію і магнію, сіркою, вапном, різними типами муки, тальком та іншими органічними і неорганічними твердими носіями) і механічного розмелу суміші в тонкоподрібнений порошок.

Розчинні порошки (РП) можна одержати шляхом змішування сполуки формули (I) з одним або більшою кількістю розчинних у воді неорганічних солей (таких як бікарбонат натрію, карбонат натрію або сульфат магнію) чи з одним або більшою кількістю розчинних у воді органічних твердих речовин (таких як полісахарид) і, необов'язково, з одним або більшою кількістю змочувальних агентів, з одним або більшою кількістю диспергуючих агентів або сумішшю таких агентів для покращення диспергування/розчинності у воді. Потім суміш розмелюють у тонкоподрібнений порошок. Аналогічні композиції також можна гранулювати з одержанням розчинних у воді гранул (ВГ).

Порошки, що змочуються (ЗП) можна одержати шляхом змішування сполуки формули (I) з одним або більшою кількістю твердих розріджувачів або носіїв, з одним або більшою кількістю змочувальних агентів та, бажано, з одним або більшою кількістю диспергуючих агентів та, необов'язково, з одним або більшою кількістю суспендуєчих агентів для спрощення диспергування в рідинах. Потім суміш розмелюють в тонкоподрібнений порошок. Аналогічні композиції також можна гранулювати з одержанням диспергуючих у воді гранул (ДГ).

Гранули (ГР) можна одержати або шляхом гранулювання суміші сполуки формули (I) з одним або більшою кількістю порошкоподібних твердих розріджувачів або носіїв, або із заздалегідь сформованих гранул, що не містять активного інгредієнта, шляхом абсорбції сполуки формули (I) (або його розчину в підходящому агенті) в пористому гранульованому матеріалі (такому як пемза, атапульгітова глина, фуллерова земля, кізельгур, діатомова земля або розмелені кукурудзяні качани) або шляхом адсорбції сполуки формули (I) (або його розчину

в підходящому агенті) в твердому наповнювачі (такому як пісок, силікати, неорганічні карбонати, сульфати або фосфати) з проведенням сушіння у випадку необхідності. Агенти, що зазвичай застосовуються для сприяння абсорбції або адсорбції, включають розчинники (такі як аліфатичні та ароматичні нафтові розчинники, спирти, прості ефіри, кетони і складні ефіри) та

5 склеюючі агенти (такі як полівінілацетати, полівінілові спирти, декстрини, цукри і рослинні олії). У гранули також можна включити одну або більшу кількість інших добавок (наприклад, емульгуючий агент, агент, що змочує або диспергуючий агент).

Диспергируючі концентрати (ДК) можна одержати шляхом розчинення сполуки формули (I) у воді або органічному розчиннику, такому як кетон, спирт або простий ефір гліколю. Ці розчини

10 можуть містити поверхнево-активну речовину (наприклад, для покращення розведення водою або запобігання кристалізації в баку для обприскування).

Емульгуючі концентрати (ЕК) або емульсії масло-в-воді (ЕМ) можна одержати шляхом розчинення сполуки формули (I) в органічному розчиннику (який необов'язково містить один або більшу кількість змочувальних агентів, один або більшу кількість емульгуючих агентів або суміш

15 таких агентів). Органічні розчинники, що підходять для використання в ЕК включають ароматичні вуглеводні (такі як алкілбензоли або алкілнафталіни, прикладами яких є SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 та SOLVESSO 200; SOLVESSO є зареєстрованим товарним знаком), 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 жирних кислот (такі як диметиламід жирної кислоти C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) та

20 хлоровані вуглеводні. Готовий ЕК може самовільно емульгуватися при додаванні до води з утворенням емульсії, що має достатню стабільність, щоб за допомогою підходящого обладнання було можливе проведення обприскування. Одержання ЕМ включає одержання сполуки формули (I) у вигляді рідини (якщо при кімнатній температурі воно не є рідиною, то його можна розплавити при підходящій температурі, зазвичай нижче 70 °C) або розчину (шляхом розчинення в підходящому розчиннику) з наступним емульгуванням одержаної рідини або розчину у воді, що містить одну або більшу кількість ПАР, при більшому русі зусиллі, з одержанням емульсії. Розчинники, що підходять для використання в ЕМ включають рослинні

25 олії, хлоровані вуглеводні (такі як хлорбензоли), ароматичні розчинники (такі як алкілбензоли або алкілнафталіни) та інші підходящі органічні розчинники, що мають низьку розчинність у воді.

Мікроемульсії (МЕ) можна одержати шляхом змішування води із сумішшю одного або більшої кількості розчинників з однією або більшою кількістю ПАР для забезпечення самовільного утворення термодинамічно стабільного ізотропного рідкого препарату. Сполука

30 формули (I) знаходиться первісно або у воді, або у суміші розчинник/ПАР. Розчинники, що підходять для використання в МЕ включають зазначені вище для застосування в ЕК або ЕМ. МЕ може являти собою систему масло-у-воді або вода-у-маслі (визначити тип наявної системи можна шляхом виміру електропровідності) і вона може виявитися підходящою для змішування розчинюваних у воді і розчинюваних у маслі пестицидів в одному і тому ж препараті. МЕ придатна для розведення водою, в якій вона залишиться мікроемульсією або утворить звичайну

35 емульсію масло-у-воді.

Концентрати суспензій (СК) можуть включати водні або неводні суспензії тонкоподрібнених нерозчинних твердих часток сполуки формули (I). СК можна одержати шляхом розмелу на кульовому або бісерному млині твердої сполуки формули (I) у відповідному середовищі, необов'язково з одним або більшою кількістю диспергуючих агентів і одержати тонкоподрібнену

45 суспензію сполуки. В композицію можна включити один або більшу кількість змочувальних агентів і можна включити агент, що суспендує для зниження швидкості осідання часток. Альтернативно, сполуку формули (I) можна піддати сухому розмелу і додати до води, що містить агенти, зазначені вище в даному винаході, та одержати шуканий готовий продукт.

Аерозольні препарати включають сполуку формули (I) і підходящий пропілент (наприклад, н-бутан). Сполуку формули (I) також можна розчинити або диспергувати у підходящому середовищі (наприклад, у воді або з рідиною, що змішується з водою, такою як н-пропанол) і одержати композиції для використання в ємностях для розпилення, що не перебувають під

50 тиском і діють за допомогою ручних насосів.

Сполуку формули (I) можна у сухому вигляді змішати з піротехнічною сумішшю і одержати композицію, придатну для утворення у закритому просторі диму, що містить сполуку.

55

Капсульовані суспензії (КС) можна одержати способом, подібним до способу одержання препаратів ЕМ, але із включенням додаткової стадії полімеризації, так щоб утворилася водна дисперсія крапельок масла, у якій кожна крапелька масла капсульована за допомогою полімерної оболонки і містить сполуку формули (I) і, необов'язково, її носій або розріджувач.

60 Полімерну оболонку можна одержати за допомогою міжфазової реакції поліконденсації або за

методикою коацервації. Композиції можуть використовуватися для врегульованого вивільнення сполуки формули (I) і їх можна використовувати для обробки насіння. Сполуку формули (I) також можна включити в полімерну матрицю, що біологічно розкладається, та забезпечити повільне, врегульоване вивільнення сполуки.

Композиція може включати одну або більше добавок для поліпшення біологічних робочих характеристик композиції (наприклад, шляхом поліпшення змочування, утримання або розподілення на поверхнях; стійкості до впливу дощу на оброблені поверхні; або усмоктування або рухливості сполуки формули (I)). Такі добавки включають поверхнево-активні речовини, добавки для обприскування на основі масел, наприклад, деяких мінеральних масел або натуральних рослинних олій (таких як соєва олія і рапсова олія), та їх суміші з іншими посилюючими біологічний вплив допоміжними речовинами (інгредієнтами, які можуть сприяти впливу сполуки формули (I) або змінювати її вплив).

Сполуку формули (I) також можна приготувати для застосування в якості засобу для обробки насіння, наприклад, у вигляді порошкоподібної композиції, включаючи порошок для сухої обробки насіння (ПС), розчинний у воді порошок (ВП) і диспергуючий у воді порошок для обробки суспензією (ДП), або у вигляді рідкої композиції, включаючи текучий концентрат (ТК), розчин (РЗ) і капсульовану суспензію (КС). Одержання композицій ПС, ВП, ДП, ТК і РЗ є дуже подібним до одержання зазначених вище композицій ПО, РП, ЗП, СК і ДК відповідно. Композиції для обробки насіння можуть включати агент, що сприяє адгезії композиції до насіння (наприклад, мінеральне масло або плівкоутворювальна захисна речовина).

Змочувальні агенти, диспергуючі агенти та емульгуючі агенти можуть являти собою ПАР катіоногенного, аніоногенного, амфотерного або неіоногенного типу.

Підходящі ПАР катіоногенного типу включають четвертинні амонієві сполуки (наприклад, цетилтриметиламонійбромід), імідазоліни та солі амінів.

Підходящі аніоногенні ПАР включають солі лужних металів жирних кислот, солі аліфатичних моноефірів сірчаної кислоти (наприклад, лаурилсульфат натрію), солі сульфованих ароматичних сполук (наприклад, додецилбензолсульфонат натрію, додецилбензолсульфонат кальцію, бутилнафталінсульфонат і суміші діізопропіл- і триізопропілнафталінсульфонатів натрію), сульфати простих ефірів, сульфати простих ефірів спиртів (наприклад, лаурет-3-сульфат натрію), карбоксилати простих ефірів (наприклад, лаурет-3-карбоксилат натрію), фосфатні складні ефіри (продукти реакції одного або більшої кількості жирних спиртів з фосфорною кислотою (переважно складні моноефіри) або з пентаоксидом фосфору (переважно складні діефіри), наприклад, продукти реакції лаурилового спирту з тетрафосфорною кислотою; ці продукти також можуть бути етоксиковані), сульфосукцинамат, сульфонати парафінів або олефінів, таурати і лігносульфонати.

Підходящі ПАР амфотерного типу включають бетаїни, пропіонати та гліцинати.

Підходящі ПАР неіоногенного типу включають продукти конденсації алкіленоксидів, таких як етиленоксид, пропіленоксид, бутиленоксид, або їх сумішей з жирними спиртами (такими як олеїловий спирт або цетиловий спирт) або з алкілфенолами (такими як октилфенол, нонілфенол або октилкрезол); часткові складні ефіри, одержані з жирних кислот з довгими ланцюгами або ангідридів гекситу; продукти конденсації зазначених часткових складних ефірів з етиленоксидом; блок-полімери (що включають етиленоксид і пропіленоксид); алканоламіди; звичайні складні ефіри (наприклад, поліетиленгліколеві ефіри жирних кислот); оксиди амінів (наприклад, лаурилдиметиламіноксид); та лецитини.

Підходящі суспендуючі агенти включають гідрофільні колоїди (такі як полісахариди, полівінілпіролідон або натрієва сіль карбоксиметилцелюлози) та глини, що набухають (такі як бентоніт або атапульгіт).

Сполуку формули (I) можна вносити будь-якими відомими способами нанесення пестицидних сполук. Наприклад, її можна нанести, одну або в композиції, на шкідників або на осередок шкідників (такий як місце проживання шкідників або на рослину, що вирощується та піддана зараженню шкідниками) або на будь-яку частину рослини, включаючи листя, стебла, гілки або коріння, на насіння перед їх висіванням або на інші середовища, в яких виростає або повинна бути посіяна рослина (такі як ґрунт, що оточує коріння, ґрунт у цілому, вода для затоплення або гідропонні системи вирощування), безпосередньо або її можна вносити шляхом розбризкування, обпилення, наносити зануренням, вносити у вигляді препарату, що представляє собою крем або пасту, вносити у вигляді пару або вносити шляхом розподілу композиції (такий як гранульована композиція або композиція, упакована в розчинний у воді пакет) у ґрунті або у водному середовищі або включення в нього.

Сполуку формули (I) також можна ввести в рослини шляхом ін'єкції або обприскування рослинного покриву з використанням електродинамічних методик обприскування або інших

малооб'ємних методик або внести на ділянку за допомогою наземних або авіаційних систем зрошення.

Композиції для застосування в якості водних препаратів (водяних розчинів або дисперсій) зазвичай поставляються у вигляді концентрату, що містить значну частку активного інгредієнта, і перед застосуванням концентрат додають до води. Ці концентрати, які можуть являти собою ДК, СК, ЕК, ЕМ, МЕ, ВГ, РП, ЗП, ДГ і КС, часто повинні витримувати зберігання протягом тривалих періодів часу і після такого зберігання після додавання до води повинні бути здатні утворювати водні препарати, які залишаються однорідними протягом часу, достатнього для того, щоб їх можна було вносити за допомогою звичайного обладнання для розбризкування. Такі водні препарати можуть містити різні кількості сполуки формули (I) (наприклад, від 0,0001 до 10 мас. %) залежно від мети їх застосування.

Сполуку формули (I) можна застосовувати в сумішах з добривами (наприклад, азото-, каліє- або фосфоромісними добривами). Підходящі типи препаратів включають гранули добрива. Бажано, щоб суміші містили до 25 мас. % сполуки формули (I).

Тому даний винахід також відноситься до композиції добрива, що містить добриво і сполуку формули (I).

Композиції, запропоновані в даному винаході, можуть містити інші сполуки, що мають біологічну активність, наприклад, мікродобрива або сполуки, що мають фунгіцидну активність або, що мають регулюючу ріст рослини, гербіцидну, інсектицидну, нематодцидну або акарицидну активність.

Сполука формули (I) може бути єдиним активним інгредієнтом композиції або вона може бути змішана з одним або більшою кількістю додаткових активних інгредієнтів, таких як пестицид, фунгіцид, синергетик, гербіцид або регулятор росту рослин, якщо це доцільно. Додатковий активний інгредієнт може: давати композицію, що має більш широкий спектр активності або підвищену стійкість в осередку розповсюдження; підсилювати вплив або доповнювати вплив (наприклад, шляхом збільшення швидкості впливу або подолання несприйнятливості) сполуки формули (I); або сприяти подоланню чи попередженню розвитку резистентності стосовно окремих компонентів. Те, який конкретний додатковий активний інгредієнт буде використовуватися, залежить від призначення композиції. Приклади пестицидів, які підходять, наступні:

а) Піретроїди, такі як перметрин, циперметрин, фенвалерат, есфенвалерат, дельтаметрин, цигалотрин (зокрема, лямбда-цигалотрин), 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;

б) Фосфорорганічні сполуки, такі як профенофос, сульпрофос, ацефат, метилпаратіон, азинфос-метил, деметон-s-метил, гептенофос, тіометон, фенаміфос, монокротофос, профенофос, тріазофос, метамідофос, диметоат, фосфамідон, малатіон, хлорпірифос, фозалон, тербуфос, фенсульфотіон, фонофос, форат, фоксим, піриміфос-метил, піриміфос-етил, фенітротіон, фостіазат або діазинон;

с) Карбамати (включаючи арилкарбамати), такі як піримікарб, тріазамат, клоетокарб, карбофуран, фураціокарб, етіофенкарб, альдикарб, тіофурокс, карбосульфат, бендіокарб, фенобукарб, пропоксур, метоміл або оксаміл;

д) Бензоїлсечовини, такі як дифлубензурон, трифлумурон, гексафлумурон, флуфеноксурон або хлорфлуазурон;

е) Органічні сполуки олова, такі як цигексатин, фенбутатіноксид або азоциклотин;

ф) Піразоли, такі як тебуфенпірад або фенпіроксімат;

г) Макроліди, такі як авермектини або мілбеміцини, наприклад, абамектин, емаектинбензоат, івермектин, мілбеміцин, спіносад, спінеторам або азадирахтин;

h) Гормони і феромони;

і) Хлорорганічні сполуки, такі як ендосульфат, бензолгексахлорид, ДДТ, хлордан або діелдрин;

ж) Амідини, такі як хлордимерформ або амітраз;

к) Фуміганти, такі як хлорпікрин, дихлорпропан, метилбромід або метам;

l) Неонікотиніди сполуки, такі як імідаклопрід, тіаклопрід, ацетаміпрід, клотіанідин, нітенпірам, динотефуран або тіаметоксам;

м) Діацилгідразини, такі як тебуфенозид, хромафенозид або метоксифенозид;

н) Дифенілові ефіри, такі як диофенолан або пірипроксифен;

о) Індоксакарб;

р) Хлорфенапір;

- q) Пиметрозин або пірифлуквіназон;
- r) Спіротетрамат, спіродиклофен або спіромезифен;
- s) Флубендіамід, хлорантраніліпрол або циантраніліпрол;
- t) Циенопірафен або цифлуметофен; або

5 у) Сульфоксафлор.

В доповнення до основних хімічних класів пестицидів, що перераховані вище, у композиціях можна використовувати інші пестициди, що впливають на певних шкідників, якщо це доцільно для призначення композиції. Наприклад, можна використовувати інсектициди, селективні для конкретних культур, наприклад, специфічні по відношенню до стеблових пильщиків інсектициди (такі як картап) або специфічні для амбарів інсектициди (такі як бупрофезин) для застосування для рису. Альтернативно, у композицію також можна включати інсектициди або акарициди, специфічні для конкретних видів/стадій розвитку комах (наприклад, акарицидні оволарвіциди, такі як клофентезин, флукбензимін, гекситиазокс або тетрадіфон; акарицидні мотиліциди, такі як дикофол або пропаргіт; акарициди, такі як бромпропілат або хлорбензилат; або регулятори росту, такі як гідраметилнон, циромазин, метопрен, хлорфлуазурон або дифлубензурон).

15 Прикладами фунгіцидних сполук, які можна включати в композицію, запропоновану в даному винаході, є

(E)-N-метил-2-[2-(2,5-диметилфеноксиметил)феніл]-2-метоксиіміноацетамід (SSF-129), 4-бром-2-ціано-N, N-диметил-6-трифторметилбензимідазол-1-сульфонамід, α-[N-(3-хлор-2,6-ксиліл)-2-метоксиацетамідо]-γ-бутиролактон, 4-хлор-2-ціано-N, N-диметил-5-п-толілімідазол-1-сульфонамід (IKF-916, ціамідузосульфамід), 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-дихлорфеноксипропіонамід (AC382042), N-(2-метокси-5-піридил)циклопропанкарбоксамід, ацибензолар (CGA245704), аланікарб, альдіморф, анілазин, азаконазол, азоксистробін, беналаксил, беноміл, білоксазол, бітертанол, бластицидин S, бромуконазол, бупіримат, каптафол, каптан, карбендазим, карбендазимхлоргідрат, карбоксин, карпропамід, карвон, CGA41396, CGA41397, хінометіонат, хлороталоніл, хлорозолінат, клозилаконт, сполуки що містять мідь, такі як оксихлорид міді (II), оксихінолат міді (II), сульфат міді (II), таллат міді (II) і бордоська рідина, цимоксаніл, ципроконазол, ципродиніл, дебакарб, ди-2-піридилдисульфід 1,1'-діоксид, дихлофлуанід, дикломезин, диклоран, діетофенкарб, дифеноконазол, дифензокват, дифлуметорим, O, O-діізопропіл-S-бензилтіофосфат, димефлуазол, диметконазол, диметоморф, диметиримол, диніконазол, динокап, дитіанон, додецилдиметиламонійхлорид, додеморф, додин, догуадін, едифенфос, епоксиконазол, етіримол, етил-(Z)-N-бензил-N([метил(метилтиоетилиденамінооксикарбоніл)аміно]тио)-β-аланінат, етридіазол, фамоксадон, фенамідон (RPA407213), фенаримол, фенбуконазол, фенфурам, фенгексамід (KBR2738), фенпіклоніл, фенпропідин, фенпропіморф, фентинацетат, фентингідроксид, фербам, феримзон, флуазилам, флудіоксоніл, флуметовер, фторимід, флухінконазол, флусилазол, флутолаліл, флутріафол, фолпет, фуберідазол, фуралаксил, фураметпир, гуазатин, гексаконазол, гідроксиізоксазол, гімексазол, імазаліл, імібенконазол, іміноктадин, іміноктадин триацетат, іпконазол, іпробенфос, іпродіон, іпровалікарб (SZX0722), ізопропанілбутилкарбамат, ізопротіолан, касугаміцин, крезоксим-метил, LY186054, LY211795, LY248908, манкозєб, манєб, мефеноксам, меланіпірим, мепроніл, металаксил, метконазол, метирам, метирам-цинк, метоміностробін, міклобутаніл, неоасозин, диметилдитіокарбамат нікелю, нітротал-ізопропіл, нуаріморл, офурац, ртутьорганічні сполуки, оксаксидил, оксасульфурон, оксолінова кислота, окспоконазол, оксикарбоксин, перфуразоат, пенконазол, пенцикурон, феназиноксид, фосетил-Al, фосфоровмісні кислоти, фталід, піоксистробін (ZA1963), поліоксин D, полірам, пробеназол, прохлораз, процимідон, пропамокарб, пропіконазол, пропінеб, пропіонова кислота, піразофос, пірифенокс, піриметаніл, пірохілон, піроксифур, піролінтрин, четвертинні амонієві сполуки, хінометіонат, хіноксифен, квінтоцен, сіпконазол (F-155), пентахлорфенат натрію, спіроксамин, стрептоміцин, сірка, тебуконазол, теклофталам, текназен, тетраконазол, тиабендазол, тифлузамід, 2-(тіоціанометилтіо)бензотіазол, тіофанат-метил, тирам, тимибенконазол, толклофос-метил, толілфлуанід, тріадимефон, тріадименол, тріазбутил, тріазоксид, трициклазол, тридеморф, трифлуксистробін (CGA279202), трифорин, трифлумизол, тритиконазол, валідаміцин A, вапам, вінклозолін, зінеб та зірам.

Сполуки формули (I) можна змішувати із ґрунтом, торфом або іншими середовищами для вкорінення з метою захисту рослин від розповсюджуваних насіннями, переданих через ґрунт або листових грибкових хвороб.

60 Приклади синергістів, що підходять для застосування в композиціях, включають піперонілбутоксид, сезамекс, сафроксан та додецилімідазол.

Те, які гербіциди та регулятори росту рослин виявляються підходящими для включення в композиції, буде залежати від об'єкта впливу та необхідного ефекту.

Прикладом селективного гербіциду для рису, що можна включити, є пропаніл. Прикладом регулятора росту рослин, призначеного для бавовни, є РІХ™.

Деякі суміші можуть включати активні інгредієнти, які мають суттєво інші фізичні, хімічні, або біологічні характеристики, так що самі по собі вони нелегко включаються в такий же звичайний тип препарату. У таких випадках можна одержати інші типи препаратів. Наприклад, якщо один активний інгредієнт являє собою нерозчинну у воді тверду речовину, а інший - нерозчинну у воді рідину, все ж таки можна диспергувати кожен активний інгредієнт в одній і тій самій безперервній водній фазі шляхом диспергування твердого активного інгредієнта у вигляді суспензії (із застосуванням методики, аналогічній тій, що використовується для одержання СК), але диспергування рідкого активного інгредієнта у вигляді емульсії (із застосуванням методики, аналогічній тій, що використовується для одержання ЕМ). Одержана композиція являє собою препарат суспензія-емульсія (СЕ).

Даний винахід ілюструється наведеними нижче прикладами:

РХМС (рідинна хроматографія-мас-спектроскопія). Спектри знімали на мас-спектрометрі ZMD (Micromass, Manchester UK) або на спектрометрі ZQ (Waters Corp. Milford, MA, USA), який оснащений джерелом електророзпилення (ДЕР; температура джерела від 80 до 100 °С; температура десольватації від 200 до 250 °С; напруга на конусі 30 В; швидкість газу на конусі 50 л/г, швидкість газу при десольватації від 400 до 600 л/г, діапазон мас: від 150 до 1000 Да), і за допомогою приладу Agilent 1100 HPLC (колонка: Gemini C18, розмір часток 3 мкм, 110 Å, 30×3 мм (Phenomenex, Torrance, CA, USA); температура колонки: 60 °С; швидкість потоку 1,7 мл/хв; елюент А: Н<sub>2</sub>О/НСООН 100:0,05; елюент В: MeCN/MeOH/НСООН 80:20:0,04; градієнтний режим: 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 аналізом за допомогою МС потік розділяли після його проходження через колонку. ЧУ означає час утримування.

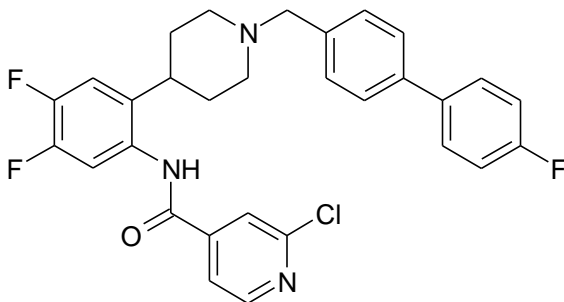
Альтернативно, для сполук А25, А26, А27, А28, А27, С27 та С29 використовували методику РХМС (Waters Alliance 2795 LC) і наведені нижче умови градієнтного режиму для ВЕРХ (розчинник А: 0,1 % мурашиної кислоти у воді і розчинник В: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі).

Час (хв)	А (%)	В (%)	Швидкість потоку (мл/хв)
0	80	20	1,7
2,5	0	100	1,7
2,8	0	100	1,7
2,9	80	20	1,7

Тип колонки: Waters atlantis dc18; довжина колонки: 20 мм; внутрішній діаметр колонки: 3 мм; розмір часток: 3 мкм; температура: 40 °С.

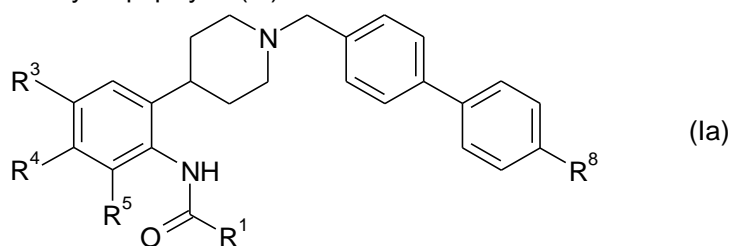
Приклад 1

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-(4,5-дифтор-2-[1-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл]феніл)ізонікотинаміду (сполука А3 в таблиці А).



Суміш 2-хлор-N-(4,5-дифтор-2-піперидин-4-ілфеніл)ізонікотинаміду (100 мг) (одержували за методиками, аналогічними описаним у WO 2006/003494), 4-хлорметил-4'-фторбіфенілу (52,1 мг) (одержували так, як це описано у WO 2003/084916) і карбонату калію (104 мг) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували при 60 °С протягом 48 год. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат + 1 % метанолу) і одержували шукану сполуку (100 мг) у вигляді білої аморфної твердої речовини. МС (ІЕ+) (мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням) 536/538 (МН+); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,77 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 7,07-7,73 (m, 13H), 8,60 (d, 1H).

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 1:  
Сполуки формули (Ia)



Таблиця А:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/ Т. пл.*	ВЕРХ (ЧУ)	МС (IE+)
A1	2-хлорпірид-4-ил	H	-CH <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,39 хв	514
A2	2-хлорпірид-4-ил	F	F	F	F	тверда речовина	1,42 хв	554
A3	2-хлорпірид-4-ил	F	F	H	F	тверда речовина	1,45 хв	536
A4	2-хлорпірид-4-ил	H	-CF <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,48 хв	568
A5	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	F	тверда речовина	1,37 хв	518
A6	2-хлорпірид-4-ил	-OCF <sub>3</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,48 хв	584
A7	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,42 хв	568
A8	2-хлорпірид-4-ил	-OCHF <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,48 хв	566/568
A9	2-фторпірид-4-ил	-OCHF <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,31 хв	550
A10	2,6-дихлорпірид-4-ил	-OCHF <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,47 хв	600/602/604
A11	2-хлорпірид-4-ил	-CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,65 хв	668/670
A12	2-хлорпірид-4-ил	Br	-CF <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,65 хв	646/648/650
A13	2-хлорпірид-4-ил	Cl	H	H	F	тверда речовина	1,39 хв	534
A14	2-хлорпірид-4-ил	Br	F	H	F	смолоподібна речовина	1,41 хв	596/598/600
A15	2-хлорпірид-4-ил	Cl	F	H	F	90-92 °C	1,41 хв	552/554/556
A16	2-хлорпірид-4-ил	H	Cl	H	F	тверда речовина	1,38 хв	534
A17	2-хлорпірид-4-ил	Cl	-CF <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,50 хв	602/604/606
A18	2-хлорпірид-4-ил	Br	F	Br	F	тверда речовина	1,47 хв	674/676/678/680
A19	2-хлорпірид-4-ил	F	-CF <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,45 хв	586/588
A20	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	F	H	F	тверда речовина	1,47 хв	586/588
A21	2-фторпірид-4-ил	F	H	H	F	тверда речовина	1,29 хв	502
A22	2-бромпірид-4-ил	F	H	H	F	тверда речовина	1,34 хв	562

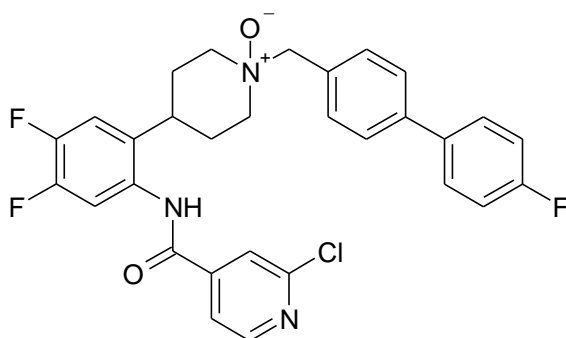
Таблиця А:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/ Т. пл.*	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
A23	2,6-дихлорпірид-4-ил	F	H	H	F	тверда речовина	1,42 хв	552
A24	2-хлорпірид-4-ил	-CH=CH <sub>2</sub>	F	H	F	тверда речовина	1,42 хв	544/546
A25	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	-CF <sub>3</sub>	-	1,28 хв	568,2
A26	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	H	-	1,15 хв	500,2
A27	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	Cl	-	1,21 хв	534,2
A28	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	-CH <sub>3</sub>	-	1,17 хв	514,2
A29	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	Br	-	1,25 хв	578,1
A30	2-хлорпірид-4-ил	цикло-пропіл	F	H	F	тверда речовина	1,46 хв	558/560
A31	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	>250 °C	1,50 хв	584/586
A32	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-CF <sub>3</sub>	167-171 °C	1,54 хв	618/620
A33	2,6-дихлорпірид-4-ил	Br	F	H	F	87-89 °C	1,53 хв	630/632/634/636
A34	2-хлорпірид-4-ил	-OCF <sub>3</sub>	Cl	H	F	64-68 °C	1,54 хв	618/620/622
A35	2-хлорпірид-4-ил	F	Cl	H	F	49-53 °C	1,43 хв	552/554
A36	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	150-152 °C	1,44 хв	580/582
A37	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	Cl	H	F	165-167 °C	1,52 хв	602/604
A38	2-хлорпірид-4-ил	-SCF <sub>3</sub>	H	H	F	59-63 °C	1,52 хв	600/602
A39	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	71-73 °C	1,43 хв	568/570/572/574
A40	2-хлорпірид-4-ил	-CN	F	H	F	162-165 °C	1,36 хв	543/545
A41	5-хлор-2-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	спінена речовина	1,43 хв	586/588
A42	2-хлор-5-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	спінена речовина	1,43 хв	586/588
A43	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-CN	97-98 °C	1,39 хв	575/577
A44	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-OCF <sub>3</sub>	80-81 °C	1,49 хв	634/635/636
A45	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	Br	80-81 °C	1,52 хв	628/630
A46	2-хлорпірид-4-ил	H	-OCF <sub>3</sub>	H	F	104-105 °C	1,46 хв	584/586
A47	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-C≡CH	80-81 °C	1,48 хв	574/576
A48	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	цикло-пропіл	82-83 °C	1,55 хв	590/592
A49	2-хлор-6-пропілпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,44 хв	610
A50	2-хлор-6-етилпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,37 хв	596
A51	3-трифторметилпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,18 хв	602
A52	пірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,04 хв	534
A53	2,5-дифторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	212 °C	1,39 хв	581

\*Т. пл. = температура плавлення

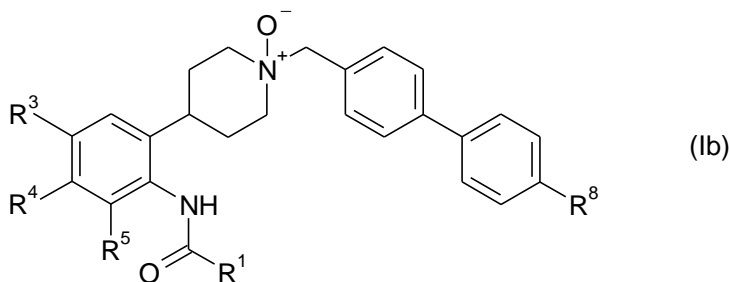
## Приклад 2

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{4,5-дифтор-2-[1-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-оксипіридин-4-іл]феніл}ізонікотинаміду (сполука В1 в таблиці В).



Розчин 3-хлорпероксибензойної кислоти (21,6 мг) в дихлорметані (1 мл) при -40 °С по краплям додавали до розчину 2-хлор-N-{4,5-дифтор-2-[1-(4'-фторбифеніл-4-ілметил)-піперидин-4-іл]феніл}ізонікотинаміду (приклад 1) (47 мг) в дихлорметані (5 мл). Розчин перемішували при -40 °С протягом 1 год., потім нагрівали до 0 °С і реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину карбонату калію (10 мас. %) (3 мл). Суміш 3 рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі і одержували шукану сполуку у вигляді аморфної твердої речовини. МС (ІЕ+) 552/554 (МН+); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) 1,80 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,64 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,56 (d, 1H).

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 2: Сполуки формули (Ib)



Таблиця В:

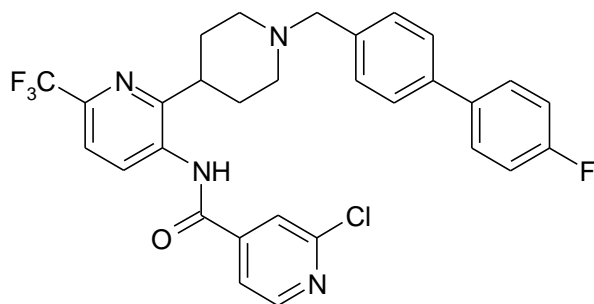
Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
В1	2-хлорпірид-4-ил	F	F	H	F	тверда речовина	1,40 хв	552
В2	2-хлорпірид-4-ил	H	-CF <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,52 хв	584
В3	2-хлорпірид-4-ил	F	F	F	F	тверда речовина	1,48 хв	570
В4	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	F	тверда речовина	1,41 хв	534
В5	2-хлорпірид-4-ил	-OCF <sub>3</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,47 хв	600
В6	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,48 хв	584
В7	2-хлорпірид-4-ил	-OCHF <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,41 хв	582/584
В8	2-фторпірид-4-ил	-OCHF <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,38 хв	566
В9	2,6-дихлорпірид-4-ил	-OCHF <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,60 хв	616/618/620
В10	2-хлорпірид-4-ил	Br	-CF <sub>3</sub>	H	F	192-194 °С	1,54 хв	662/664/666
В11	2-хлорпірид-4-ил	Br	F	H	F	194-196 °С	1,48 хв	612/614/616

Таблиця В:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
B12	2-хлорпірид-4-ил	Cl	F	H	F	183-185 °C	1,44 хв	568/570/572
B13	2-хлорпірид-4-ил	Cl	H	H	F	тверда речовина	1,42 хв	550
B14	2-хлорпірид-4-ил	Cl	-CF <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,54 хв	618/620/622
B15	2-хлорпірид-4-ил	-CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F	173-176 °C	1,62 хв	684/686
B16	2-хлорпірид-4-ил	Br	F	Br	F	197-199 °C	1,51 хв	690/692/694/696
B17	2-хлорпірид-4-ил	F	-CF <sub>3</sub>	H	F	198-200 °C	1,49 хв	602/604
B18	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	F	H	F	178-180 °C	1,50 хв	602/604
B19	2-хлорпірид-4-ил	H	Cl	H	F	тверда речовина	1,43 хв	550
B20	2-хлорпірид-4-ил	-CH=CH <sub>2</sub>	F	H	F	240-242 °C	1,46 хв	560/562
B21	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-CF <sub>3</sub>	170-172 °C	1,59 хв	634/636
B22	2,6-дихлорпірид-4-ил	Br	F	H	F	209-213 °C	1,57 хв	648/650/652
B23	2-хлорпірид-4-ил	циклопропіл	F	H	F	191-195 °C	1,50 хв	574/576
B24	2-хлорпірид-4-ил	F	Cl	H	F	184-187 °C	1,48 хв	568/570/572
B25	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	Cl	H	F	187-190 °C	1,58 хв	618/620/622
B26	2-хлорпірид-4-ил	-SCF <sub>3</sub>	H	H	F	144-147 °C	1,52 хв	616/618
B27	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	195-197 °C	1,48 хв	584/586/588/590
B28	5-хлор-2-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	173-175 °C	1,47 хв	602/604
B29	2-хлор-5-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	184-186 °C	1,48 хв	602/604
B30	2-хлорпірид-4-ил	-CN	F	H	F	175-179 °C	1,44 хв	559/561

### Приклад 3

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4'] біпіридиніл -3-іл]ізонікотинаміду (сполука C1 в таблиці C).



5

Стадія А: Розчин 3-аміно-2-хлор-6-трифторметилпіридину (0,890 г), трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-ил)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (1,4

г) (одержували так, як це описано у WO 2006/003494) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,200 г) в 1,2-диметоксиетані (45 мл) обробляли водним розчином фосфату калію (1,1 М) (1,92 г). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 3 год. Обробка водного розчину етилацетатом давала залишок, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 1:1) і одержували трет-бутиловий ефір 3-аміно-6-трифторметил-3',6'-дигідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (1,5 г) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕ+) 288 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

Стадія В: Сполуку, одержану на стадії А (1 г), розчиняли в етанолі (40 мл) і після дегазації додавали паладій на деревному вугіллі (10 мас. %) (100 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів. Фільтрування через целіт® давало трет-бутиловий ефір 3-аміно-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (1 г) у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕ+) 290/292 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

Стадія С: Розчин сполуки, одержаної на стадії С (1 г), в толуолі (40 мл) обробляли N, N-діізопропілетиламіном (1,05 мл) і потім 2-хлорізонікотиніолхлоридом. 2-Хлорізонікотиніолхлорид одержували з 2-хлорізонікотинової кислоти (0,496 г) та оксалілхлориду (0,346 мл) в дихлорметані (40 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год., виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали водою, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 1:1) і одержували трет-бутиловий ефір 3-[(2-хлорпіридин-4-карбоніл)аміно]-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (1,1 г). МС (ІЕ+) 485/487 (МН+), 429/431 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

Стадія D: Розчин сполуки, одержаної на стадії С (300 мг), в дихлорметані (15 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (1,2 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. Випарювання розчинника і сушка твердої речовини у високому вакуумі давали 2-хлор-N-(6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл)ізонікотинамідтрифторацетат. Вільне основу одержували за допомогою лужної екстракції (етилацетат, насичений водний розчин гідрокарбонату).

Стадія E:

Методика А: Суміш 2-хлор-N-(6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл)ізонікотинаміду (150 мг), 4-хлорметил-4'-фторбіфенілу (одержували так, як це описано у WO 2003/084916) (68 мг) і N, N-діізопропілетиламіну (0,21 мл) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат) і одержували шукану сполуку (79 мг).

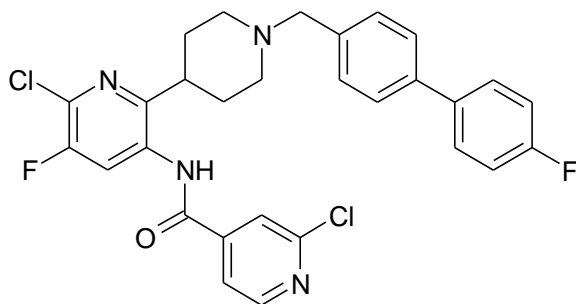
Методика В: До суміші 2-хлор-N-(6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл)ізонікотинаміду (3 г) (одержували так, як це описано у WO 2006/003494) і 4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-карбоксальдегіду (1,24 г) в тетрагідрофурані (120 мл) при температурі навколишнього середовища додавали (триацетокси)борогідрид натрію (2 г). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі

(елюент: етилацетат) і одержували шукану сполуку у вигляді твердої речовини (2,4 г).

2-Хлор-N-[1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинамід: Т. пл. 63-66 °С; МС (ІЕ+) 569/571 (МН+); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,80 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,39-7,61 (m, 8H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (bs, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

Приклад 4

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[6-хлор-5-фтор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука С17 в таблиці С).



Шукану сполуку одержували з 2-хлор-N-(6-хлор-5-фтор-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл)ізонікотинамідом, так як це описано на стадії Е прикладу 3. 2-Хлор-N-(6-хлор-5-фтор-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл)ізонікотинамід одержували наступним чином:

Стадія А: Дегазований розчин 2-хлор-5-фтор-3-амінопіридину (3,5 г), трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (8,89 г) (одержували так, як це описано у WO 2006/003494) та біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлориду (0,84 г) в діоксані (157 мл) обробляли дегазованим розчином карбонату натрію (7,6 г) у воді (72 мл). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 год., охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом, промивали водою та розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат 8:2) давала трет-бутиловий ефір 3-аміно-5-фтор-3',6'-дигідро-2'Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (4,6 г) у вигляді твердої речовини. МС (ІЕ+) 294 (МН+), 238 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 2,53 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

Стадія В: Сполуку, одержану на стадії А (4,4 г), розчиняли в етанолі (170 мл). Додавали форміат амонію (9,4 г) і потім паладій на деревному вугіллі (10 мас. %) (1 г). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 90 хв, фільтрували через целіт® і розчинник видаляли у вакуумі та одержували трет-бутиловий ефір 3-аміно-5-фтор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (4,3 г) у вигляді твердої речовини. МС (ІЕ+) 296 (МН+), 240 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,77 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 4,23 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

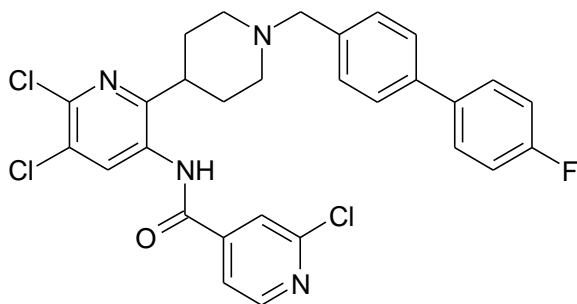
Стадія С: Розчин сполуки, одержаної на стадії В (3,4 г), і N-хлорсукциніміду (1,72 г) в N-метилпіролідиноні (35 мл) перемішували при 110 °С протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, виливали у воду і кілька разів екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розведеним водним розчином хлористоводневої кислоти і водою, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат 8:2) давала трет-бутиловий ефір 3-аміно-5-фтор-6-хлор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (2,9 г) у вигляді твердої речовини. МС (ІЕ+) 330 (МН+), 274/276 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (s, 9H), 1,77 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 6,76 (d, 1H).

Стадія D: Розчин сполуки, одержаної на стадії С (2 г), в дихлорметані (100 мл) обробляли гідрокарбонатом натрію (5 г) і потім 2-хлорізонікотинілохлоридом. 2-Хлорізонікотинілохлорид одержували з 2-хлорізонікотинової кислоти (1,24 г) і оксалілхлориду (0,72 мл) в дихлорметані (100 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 год., виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, екстрагували дихлорметаном, промивали водою, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі та одержували трет-бутиловий ефір 6-хлор-3-[(2-хлорпіридин-4-карбоніл)аміно]-5-фтор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (2,2 г). МС (ІЕ+) 369/371 (МН+-ВОС).

Стадія Е: Розчин сполуки, одержаної на стадії D (366 мг), в дихлорметані (10 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (0,6 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. 30 хв. Випарювання розчинника і осадження із діетилового ефіру давали 2-хлор-N-(6-хлор-5-фтор-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл)ізонікотинамідтрифторацетат.

#### Приклад 5

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[5,6-дихлор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинамідом (сполука С2 в таблиці С).



Шукану сполуку одержували з 2-хлор-N-(5,6-дихлор-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл)ізонікотинаміду за методиками, аналогічними описаним в прикладі 4, використовуючи в якості вихідної речовини 2,5-дихлор-3-амінопіридин замість 2-хлор-5-фтор-3-амінопіридину.

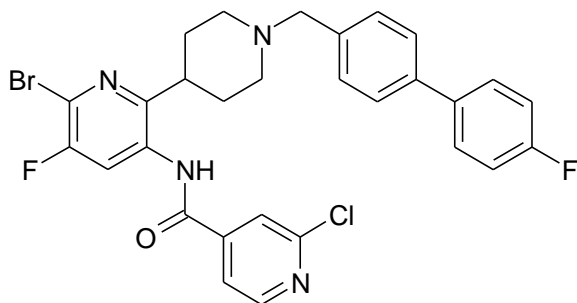
Замість стадії В використовували наведену нижче методику:

Стадія В': Проміжний тетрагідропіридин, одержаний на стадії А (3 г), гідрували в метанолі (350 мл) в присутності 1,1'-біс(діізопропілфосфіно)фероцен(1,5-циклооктадієн)родій(I)тетрафторборату (46 мг) при 80 °С і тиску водню, що дорівнює 100 бар, протягом 21 год. і одержували трет-бутиловий ефір 3-аміно-5-фтор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти.

Альтернативно, останній проміжний продукт можна одержати так, як це описано в WO 2006/003494, за реакцією сполучення Негіші 2,5-дихлор-3-амінопіридину і трет-бутилового ефіру 4-йодпіридин-1-карбонової кислоти.

Приклад 6

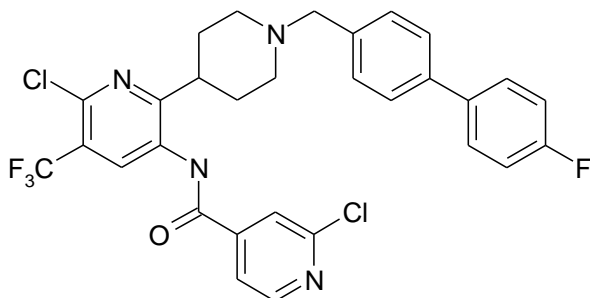
Цей приклад ілюструє одержання N-[6-бром-5-фтор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]-2-хлорізонікотинаміду (сполука C5 в таблиці С).



Шукану сполуку одержували за методиками, аналогічними описаним у прикладі 4, шляхом заміни на стадії С N-хлорсукциніміду на N-бромсукцинімід.

Приклад 7

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[6-хлор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-метил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука C16 в таблиці С).



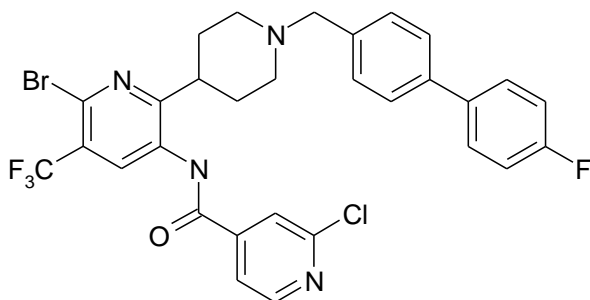
Шукану сполуку одержували за методиками, аналогічними описаним у прикладі 4, використовуючи в якості вихідної речовини 3-аміно-2-хлор-5-трифторметилпіридин (одержували так, як це описано у EP 178260, EP 272824) замість 2-хлор-5-фтор-3-амінопіридину.

Альтернативно, останній проміжний продукт можна одержати безпосередньо за реакцією сполучення Судзукі 3-аміно-2,6-дихлор-5-трифторметилпіридину і трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (одержували так, як це описано у WO 2006/003494) з використанням умов, описаних в прикладі 3, з подальшим гомогенним каталітичним гідруванням так, як це описано в прикладі 5 (стадія В').

Одержування 3-аміно-2,6-дихлор-5-трифторметилпіридину з 3-аміно-2-хлор-5-трифторметилпіридину проводили наступним чином. Розчин 3-аміно-2-хлор-5-трифторметилпіридину (5 г) (одержували так, як це описано у EP 178260, EP 272824) та N-хлорсукциніміду (3,7 г) в ацетонітрилі (125 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 3:1) давала 3-аміно-2,6-дихлор-5-трифторметилпіридин (3,5 г): МС (ІЕ+) 231/233/235 (МН+);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,34 (s, 2H), 7,35 (s, 1H).

Приклад 8

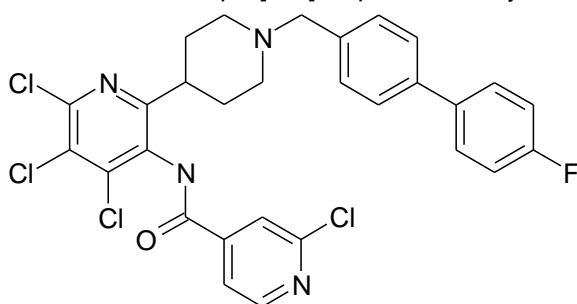
Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[6-бром-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-метил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука C15 в таблиці C).



Шукану сполуку одержували за методиками, аналогічними описаним у прикладі 7, шляхом заміни N-хлорсукциніміду на N-бромсукцинімід.

Приклад 9

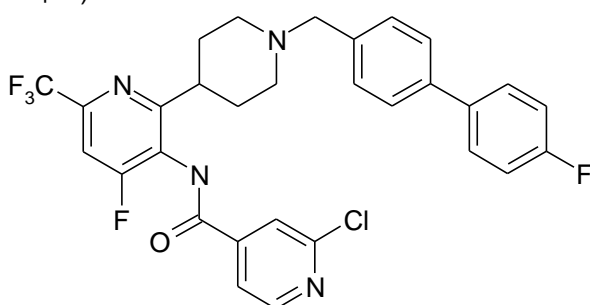
Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{4,5,6-трихлор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}ізонікотинаміду (сполука C30 в таблиці C).



Шукану сполуку одержували за методиками, аналогічними описаним у прикладі 5, з використанням 2 екв. N-хлорсукциніміду на стадії хлорування (стадія C).

Приклад 10

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-4-фтор-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}ізонікотинаміду (сполука C41 в таблиці C).



Стадія А: Розчин сполуки, одержаної на стадії В прикладу 3 (10,35 г), і N-хлорсукциніміду (4,4 г) в N-метилпіролідиноні (150 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 год. Реакційну суміш виливали у воду і кілька разів екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 1:1) давала трет-бутиловий ефір 3-аміно-4-хлор-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (9,6 г) у вигляді спіненої речовини. МС (ІЕ+) 380/382

(МН+), 324/326 (М-изопрен); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,82 (m, 3H), 4,24 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 7,46 (s, 1H).

Стадія В: Розчин сполуки, одержаної на стадії А (7,6 г), і трифтороцтової кислоти (61,7 мл) в дихлорметані (380 мл) нагрівали до 55 °С. При цій самій температурі протягом 30 хв повільно додавали водний розчин пероксиду водню (30 мас. %) (23 мл). Реакційну суміш витримували при цій самій температурі протягом ще 2 год. Реакційну суміш виливали у воду і кілька разів екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Залишок повторно розчиняли в дихлорметані (200 мл). Потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (5,4 г) та N,N-діізопропілетиламін (14,2 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Реакцію зупиняли водою і суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 5:1) давала трет-бутиловий ефір 4-хлор-3-нітро-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонкової кислоти (4,9 г) у вигляді спіненої речовини. МС (ІЕ+) 410/412 (МН+), 354/356 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 7,74 (s, 1H).

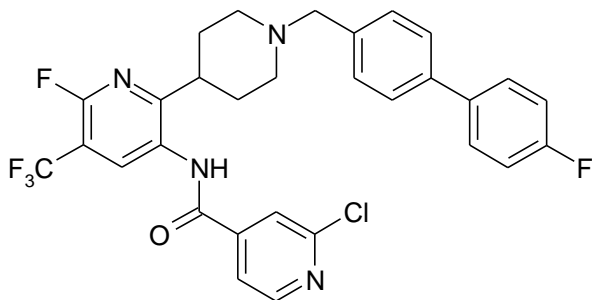
20 Стадія С: Розчин сполуки, одержаної на стадії В (1,2 г), і висушеної розпиленням фториду калію (339 мг) в диметилсульфоксиді (57 мл) перемішували при 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш виливали у воду і кілька разів екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 5:1) давала трет-бутиловий ефір 4-фтор-3-нітро-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (0,7 г) у вигляді спіненої речовини. МС (ІЕ<sup>+</sup>) 338/339 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

25 Стадія D: Сполуку, одержану на стадії C (1,8 г), розчиняли в етанолі (48 мл) і після дегазації додавали паладій на деревному вугіллі (10 мас. %) (500 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при температурі навколишнього середовища протягом 1 дня. Фільтрування через целіт® давало трет-бутиловий ефір 3-аміно-4-фтор-6-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-  
30 364/365 (МН+), 308/309 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

Потім сполуку, одержану на стадії D, обробляли за методиками, описаними у прикладі 3 (стадія C та стадія D), і одержували шукану сполуку.

### Приклад 11

35 Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{1'-(4'-фторбіфеніл-4-іл)метил}-6-фтор-5-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}ізонікотинаміду (сполука С31 в таблиці С).



Стадія А: До розчину проміжного трет-бутилового ефіру 3-аміно-6-хлор-5-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'-Н-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (4 г), одержаного так, як це описано у прикладі 8, за реакцією сполучення Судзукі з подальшим каталітичним гідруванням, в дихлорметані (200 мл), додавали трифтороцтову кислоту (32 мл). Розчин нагрівали до 55 °С і при цій самій температурі протягом 30 хв повільно додавали водний розчин пероксиду водню (30 мас. %) (10,5 мл). Реакційну суміш витримували при цій самій температурі протягом ще 90 хв, потім виливали у воду і кілька разів екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Залишок повторно розчиняли в дихлорметані (110 мл). Потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (3,5 г) та N,N-діізопропілетиламін (7,6 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Реакцію зупиняли водою та суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 10:1)

давала трет-бутиловий ефір 6-хлор-3-нітро-5-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (3 г) у вигляді спіненої речовини. МС (ІЕ+) 410/412 (МН+), 354/356 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,49 (s, 9H), 1,89 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

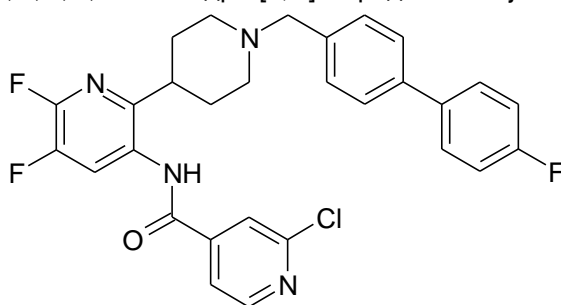
5 Стадія В: Розчин сполуки, одержаної на стадії А (2,5 г), і висушеної розпиленням фториду калію (710 мг) в диметилсульфоксиді (120 мл) перемішували при 80 °С протягом 40 хв. Реакційну суміш виливали в суміш води з льодом і кілька разів екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 5:1) давала

10 трет-бутиловий ефір 6-фтор-3-нітро-5-трифторметил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (1,13 г) у вигляді спіненої речовини. МС (ІЕ+) 338/339 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,90 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 8,57(d, 1H).

Потім сполуку, одержану на стадії В, обробляли за методиками, описаними у прикладі 3 (стадія В, стадія С та стадія D), і одержували шукану сполуку.

15 Приклад 12

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5,6-дифтор-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}ізонікотинаміду (сполука С25 в таблиці С).



20 Стадія А: До розчину сполуки, отриманої на стадії С прикладу 4 (5 г), і трифтороцтової кислоти (46,5 мл) у хлороформі (324 мл) при 50 °С по краплям додавали водний розчин пероксиду водню (30 мас. %) (15,7 мл). Реакційну суміш перемішували при 55 °С протягом 1 год., охолоджували до температури навколишнього середовища і розбавляли дихлорметаном. Розчин промивали водою і розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі та одержували проміжний продукт, 6-хлор-5-фтор-3-нітро-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-

25 [2,4']біпіридиніл (4 г), у вигляді масла. МС (ІЕ+) 260 (МН+). Проміжний продукт обробляли ди-трет-бутилдикарбонатом (4 г) і триетиламіном (6,3 мл) в дихлорметані (250 мл) протягом 12 год. і після обробки водою одержували трет-бутиловий ефір 6-хлор-5-фтор-3-нітро-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (4,3 г) у вигляді червоного масла. МС (ІЕ+) 360 (МН+), 345 (М-ізопрен + CH<sub>3</sub>CN), 305 (М-ізопрен), 260 (МН+-ВОС).

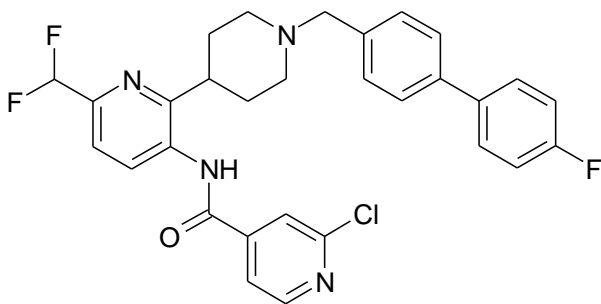
30 Стадія В: Продукт, одержаний на стадії А (3,3 г), висушений розпиленням фториду калію (1,06 г) і тетрафенілфосфонійброміду (7,6 г) розчиняли в ацетонітрилі (23 мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, білу тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат 9:1) давала трет-бутиловий ефір 5,6-дифтор-3-нітро-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (0,85 г): МС (ІЕ+) 329 (М-ізопрен+CH<sub>3</sub>CN), 288 (М-ізопрен), 244 (МН+-ВОС); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,80 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 8,13 (t, 1H).

40 Стадія С: Продукт, одержаний на стадії В (694 мг), гідрували в метанолі при температурі навколишнього середовища і одержували трет-бутиловий ефір 3-аміно-5,6-дифтор-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (390 мг) у вигляді жовтого масла: МС (ІЕ+) 314 (МН+), 258 (М-ізопрен); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,75 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,90 (t, 1H).

45 Продукт, одержаний на стадії С (313 мг) перетворювали на шуканий продукт за методиками, аналогічними описаним у прикладі 4 (стадія D та стадія E).

## Приклад 13

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-6-дифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}ізонікотинаміду (сполука С6 в таблиці С).



Стадія А: 6-(Хлордифторметил)-нікотинонітрил (35,4 г, одержували так, як це описано у публікації Tetrahedron Letters, 39 (43), 1998, 7965) суспендували у концентрованій хлористоводневій кислоті (245 мл) і перемішували при 110 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали суміш води з льодом. Білу тверду речовину відокремлювали фільтруванням і сушили у високому вакуумі та одержували 6-(хлордифторметил)нікотинову кислоту (36 г). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,30 (br s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 9,17 (d, 1H).

Стадія В: В атмосфері азоту готували розчин трет-бутанолу (100 мл), порошкоподібних молекулярних сит (4 А) (23 г) і триетиламіну (9,36 мл). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом 5 хв додавали сполуку, отриману на стадії А (10 г), потім дифенілфосфорилазид (16,3 г). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 год. і потім фільтрували через целіт®. Реакційну суміш виливали у воду і кілька разів екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 5:1) давала трет-бутиловий ефір [6-(хлордифторметил)-піридин-3-іл]-карбамінової кислоти (10,6 г). МС (ІЕ+) 279/281 (МН+); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 7,52 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,47 (d, 1H).

Стадія С: Сполуку, отриману на стадії В (5,57 г), розчиняли в етанолі (110 мл) і після дегазації додавали паладій на деревному вугіллі (10 мас. %) (1 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при температурі навколишнього середовища протягом 5 год. Фільтрування через целіт® давало трет-бутиловий ефір (6-дифторметилпіридин-3-іл)карбамінової кислоти (4,8 г) у вигляді спіненої речовини. МС (ІЕ+) 245/246 (МН+); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,54 (s, 9H), 7,15 (t, 1H), 7,91 (m, 1H), 9,03 (m, 1H), 9,33 (m, 2H).

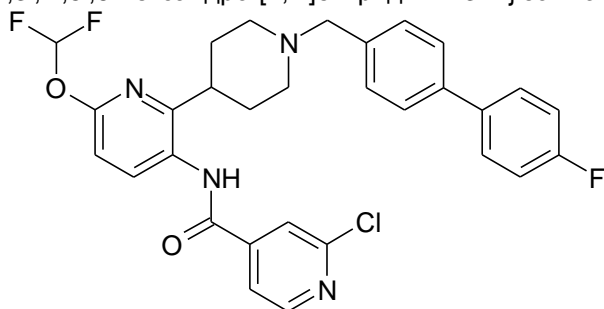
Стадія D: Розчин сполуки, одержаної на стадії С (5,9 г), в дихлорметані (80 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (3,7 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і кілька разів промивали дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 1:1) давала 6-дифторметилпіридин-3-іламін (2,1 г): <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 3,98 (br s, 2H), 6,56 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

Стадія Е: Розчин сполуки, одержаної на стадії D (2,1 г), і N-бромсукциніміду (2,56 г) в ацетонітрилі (50 мл) перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Реакційну суміш виливали у воду і кілька разів екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 1:1) давала 2-бром-6-дифторметилпіридин-3-іламін (2,5 г) у вигляді твердої речовини. МС (ІЕ+) 223/225 (МН+); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,38 (br s, 2H), 6,52 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).

Потім сполуку, отриману на стадії Е, обробляли за методиками, описаними у прикладі 4 (стадія А, стадія В, стадія С та стадія D), і одержували шукану сполуку.

## Приклад 14

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-6-дифторметокси-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}ізонікотинаміду (сполука C40 в таблиці C).



- 5 Шукану сполуку одержували з 2-бром-6-дифторметоксипіридин-3-іламіну за методиками, описаними в прикладі 4. 2-Бром-6-дифторметоксипіридин-3-іламін одержували наступним чином:

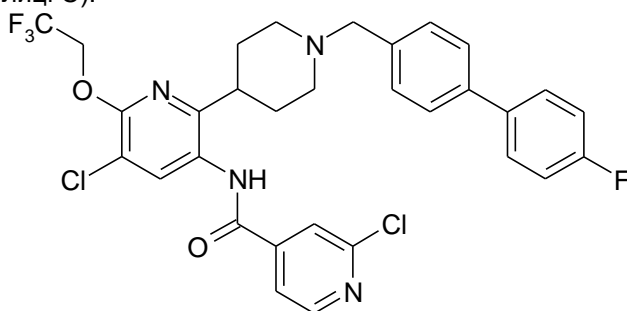
Стадія А: 2-Гідрокси-5-нітропіридин (5 г) обробляли хлордифторацетатом натрію (11,5 г) в киплячому ацетонітрилі (186 мл) протягом 2 днів. Розчинник випарювали, залишок виливали в етилацетат, промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 1:1) давала 2-дифторметокси-5-нітропіридин (1 г, 15 %) і 1-дифторметил-5-нітро-1Н-піридин-2-он (90 мг, 1,5 %). 2-Дифторметокси-5-нітропіридин: МС (ІЕ+) 191 (МН+); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,05 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 8,53 (dd, 1H), 9,09 (d, 1H). 1-Дифторметил-5-нітро-1Н-піридин-2-он: МС (ІЕ+) 191 (МН+); 15 6,65 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H).

Стадія В: 2-Дифторметокси-5-нітропіридин, одержаний на стадії А (1,6 г), обробляли залізом (5 г) та концентрованою хлористоводновою кислотою (0,23 мл) в етанолі (15 мл) і воді (2,5 мл) при 80 °С протягом 20 хв. Фільтрування через целіт® і випарювання розчинника давало 6-дифторметоксипіридин-3-іламін (1,4 г) у вигляді помаранчевої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 3,51 (br s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H). 20

Стадія С: 6-Дифторметоксипіридин-3-іламін, одержаний на стадії В (1,36 г), обробляли N-бромсукцинімідом (1,51 г) в ацетонітрилі протягом 10 хв. Розчин виливали у воду, екстрагували етилацетатом, органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат 7:3) давала 2-бром-6-дифторметоксипіридин-3-іламін у вигляді червоного масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 3,95 (br s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H). 25

## Приклад 15

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[5-хлор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-6-(2,2,2-трифторетокси)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл}ізонікотинаміду (сполука C9 в таблиці C). 30



Шукану сполуку одержували з 2-бром-5-хлор-6-трифторетоксипіридин-3-іламіну за методиками, описаними в прикладі 5 (без проведення стадії С). 2-Бром-5-хлор-6-трифторетоксипіридин-3-іламін одержували наступним чином:

Стадія А: Розчин 2,3-дихлор-5-нітропіридину (5 г, Synthesis, 1990 (6), 499-501), 2,2,2-трифторетанолу (2,6 г) і карбонату калію (5,4 г) в N, N-диметилформаміді (50 мл) перемішували при 80 °С протягом 1 год. Реакційну суміш виливали у воду із льодом. Осад відокремлювали фільтруванням та сушили у високому вакуумі і одержували 3-хлор-5-нітро-2-(2,2,2-трифторетокси)-піридин (5,65 г). 35

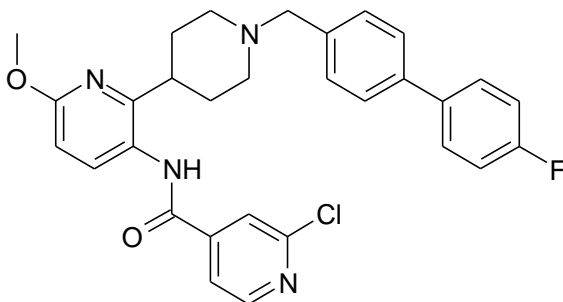
Стадія В: 3-Хлор-5-нітро-2-(2,2,2-трифторетокси)піридин (5,39 г), одержаний на стадії А, відновлювали з використанням заліза (13,6 г) та концентрованої хлористоводнової кислоти (0,73 мл) в етанолі (6,5 мл) і воді (1 мл) при 80 °С протягом 1 год. Фільтрування через целіт® і 40

випарювання розчинника з подальшою хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат 9:1) давали 3-хлор-5-аміно-2-(2,2,2-трифторетокси)піридин (3,1 г).

Стадія С: 3-Хлор-5-аміно-2-(2,2,2-трифторетокси)піридин (3,05 г), одержаний на стадії В, бромували N-бромсукцинімідом (2,4 г) в ацетонітрилі (68 мл), так як це описано в прикладі 14, стадія С, і одержували 2-бром-5-хлор-6-трифторетоксипіридин-3-іламін (4,12 г) у вигляді червоного масла. МС (ІЕ+) 305/307/309 (МН<sup>+</sup>); 346/348/350 (МН<sup>+</sup> + CH<sub>3</sub>CN); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 3,80 (br s, 2H), 4,65 (q, 2H), 7,10 (s, 1H).

#### Приклад 16

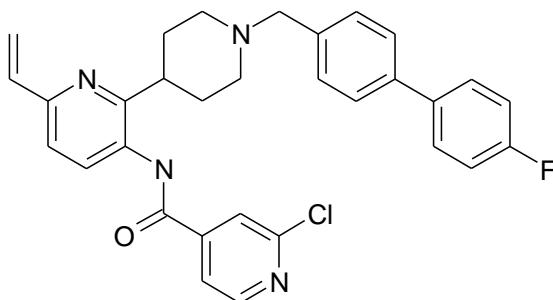
Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-6-метокси-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука С10 в таблиці С).



Шукану сполуку одержували з 2-хлор-6-метоксипіридин-3-іламіну за методиками, описаними в прикладі 3.

#### Приклад 17

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-6-вініл-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука С11 в таблиці С).

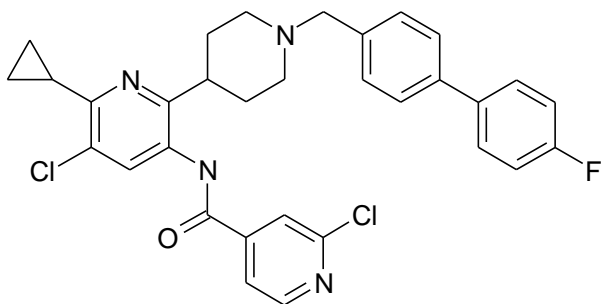


Шукану сполуку одержували з трет-бутилового ефіру 3-аміно-6-вініл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти за методиками, описаними в прикладі 3, стадії С-Е. Трет-бутиловий ефір 3-аміно-6-вініл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти одержували наступним чином:

Розчин трет-бутилового ефіру 3-аміно-6-бром-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (0,49 г, одержували з 3-аміно-2-бромпіридину за методиками, описаними в прикладі 6, стадії А-С), трибутилвінілолова (0,36 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,035г) в толуолі (20 мл) кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат 1:1) і одержували трет-бутиловий ефір 3-аміно-6-вініл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (0,32 г) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (ІЕ+) 443/445 (МН<sup>+</sup>); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,40 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 5,4 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,5 (d, 1H).

## Приклад 18

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[5-хлор-6-циклопропіл-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука C13 в таблиці C).

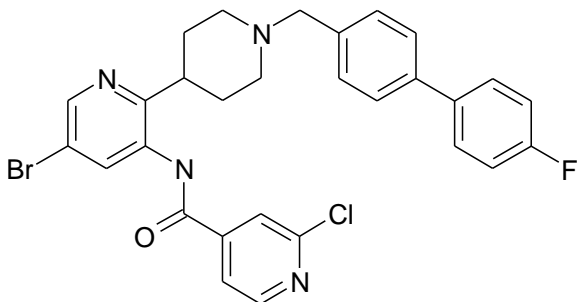


5 Шукану сполуку одержували з трет-бутилового ефіру 3-аміно-5-хлор-6-циклопропіл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти за методиками, описаними в прикладі 3, стадії С-Е. Трет-бутиловий ефір 3-аміно-5-хлор-6-циклопропіл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти одержували наступним чином:

10 Розчин трет-бутилового ефіру 3-аміно-5-хлор-6-бром-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (0,59 г, одержували за методиками, описаними в прикладі 5, з використанням N-бромсукциніміду замість N-хлорсукциніміду на стадії С), циклопропілборонової кислоти (0,086 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,094 г) і карбонату калію (0,14 г) в 1,2-диметоксуетані (5 мл) і воді (0,2 мл) опромінювали в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 20 хв. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього 15 середовища, розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою і потім розсолем. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат 9:1) і одержували трет-бутиловий ефір 3-аміно-5-хлор-6-циклопропіл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (0,30 г) у вигляді 20 жовтої твердої речовини. МС (ІЕ+) 491/493 (МН<sup>+</sup>); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,0-1,1 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,60 (d, 1H).

## Приклад 19

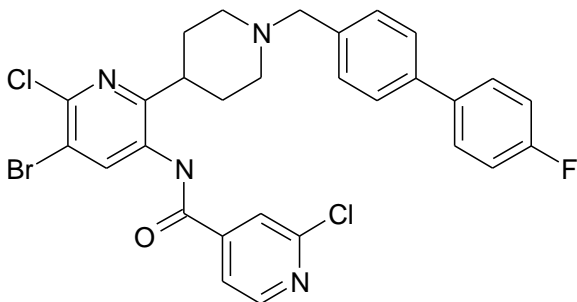
25 Цей приклад ілюструє одержання N-[5-бром-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]-2-хлорізонікотинаміду (сполука C23 в таблиці C).



Шукану сполуку одержували з 2,5-дибром-3-амінопіридину за методиками, описаними в прикладі 5, не проводячи стадію С.

## Приклад 20

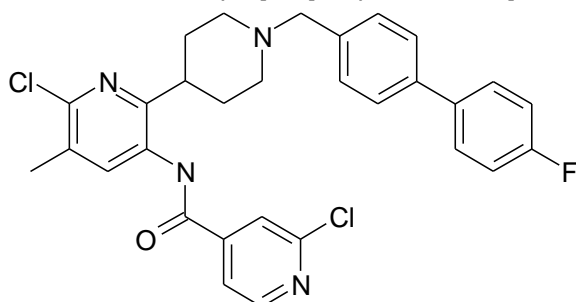
30 Цей приклад ілюструє одержання N-[5-бром-6-хлор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]-2-хлорізонікотинаміду (сполука C24 в таблиці C).



Шукану сполуку одержували з 2,5-дибром-3-амінопіридину за методиками, описаними в прикладі 5.

Приклад 21

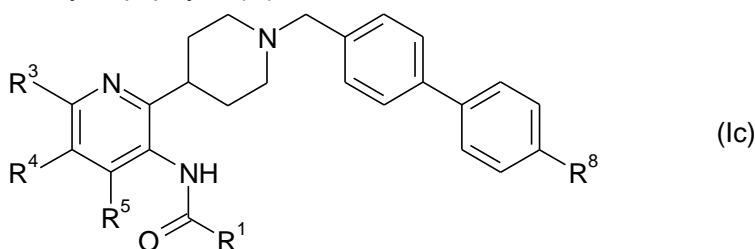
Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[6-хлор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-метил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука C26 в таблиці C).



Шукану сполуку одержували з 2-бром-5-метил-3-амінопіридину за методиками, описаними в прикладі 4.

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаним в прикладах 3-21:

Сполуки формули (Ic)



Таблиця С:

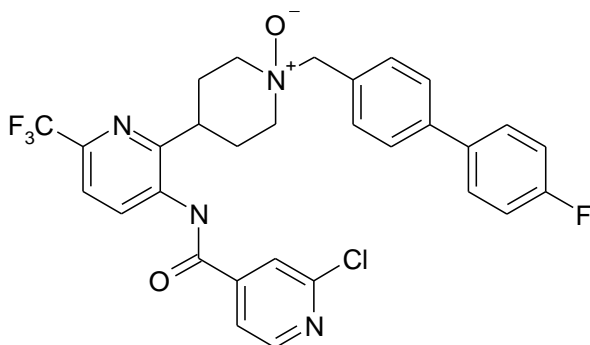
Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/ Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
C1	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	63-66 °С	1,42 хв	569/571
C2	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	84-86 °С	1,46 хв	569/571
C3	2-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,40 хв	553
C4	2,6-дихлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,51 хв	603/605/607
C5	2-хлорпірид-4-ил	Br	F	H	F	88-93 °С	1,41 хв	597/599
C6	2-хлорпірид-4-ил	-CHF <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,36 хв	551/553
C7	2-(хлордиформетил)-пірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,48 хв	619/621/623
C8	2,6-дихлорпірид-4-ил	-CHF <sub>2</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,45 хв	585/587/589
C9	2-хлорпірид-4-ил	-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	H	F	82-86 °С	1,52 хв	633/635
C10	2-хлорпірид-4-ил	-OCH <sub>3</sub>	H	H	F	87-90 °С	1,35 хв	531
C11	2-хлорпірид-4-ил	-CH=CH <sub>2</sub>	H	H	F	79-80 °С	1,36 хв	527
C12	2-хлорпірид-4-ил	-CH=CH <sub>2</sub>	Cl	H	F	88-90 °С	1,60 хв	561/563
C13	2-хлорпірид-4-ил	цикло-пропіл	Cl	H	F	78-80 °С	1,63 хв	575/577
C14	2-хлорпірид-4-ил	цикло-пропіл	H	H	F	тверда речовина	1,52 хв	541/543
C15	2-хлорпірид-4-ил	Br	-CF <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,63 хв	649/651/653

Таблиця С:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/ Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
C16	2-хлорпірид-4-ил	Cl	-CF <sub>3</sub>	H	F	тверда речовина	1,49 хв	603/605/607
C17	2-хлорпірид-4-ил	Cl	F	H	F	84-93 °C	1,39 хв	553/555
C18	2,5-дихлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	тверда речовина	1,47 хв	603/605/607
C19	2-фторпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	91-95 °C	1,40 хв	553/555
C20	2-хлор-6-метилпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	94-98 °C	1,47 хв	583/585
C21	2-хлорпірид-4-ил	цикло-пропіл	F	H	F	82-83 °C	1,48 хв	559/561
C22	2-хлорпірид-4-ил	H	цикло-пропіл	H	F	118-120 °C	1,37 хв	541/543
C23	2-хлорпірид-4-ил	H	Br	H	F	87-89 °C	1,39 хв	579/581
C24	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Br	H	F	88-89 °C	1,47 хв	615/617
C25	2-хлорпірид-4-ил	F	F	H	F	71-73 °C	1,38 хв	537/539
C26	2-хлорпірид-4-ил	Cl	-CH <sub>3</sub>	H	F	спінена речовина	1,40 хв	549/551
C27	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	H	-	1,29 хв.	551,2
C28	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	70 °C	1,55 хв	585/587
C29	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-	1,32 хв.	565,2
C30	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	Cl	F	101-105 °C	1,49 хв	605/607
C31	2-хлорпірид-4-ил	F	-CF <sub>3</sub>	H	F	спінена речовина	1,45 хв	585/587
C32	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	H	Cl	131-136 °C	1,48 хв	587/589
C33	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-CF <sub>3</sub>	131-133 °C	1,53 хв	619/621
C34	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	H	-CF <sub>3</sub>	135-140 °C	1,52 хв	621/623
C35	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	75-80 °C	1,41 хв	581/583
C36	2-трифторметилпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	спінена речовина	1,50 хв	603/604
C37	2,5-дихлорпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	66-68 °C	1,53 хв	604/606
C38	5-хлор-2-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	спінена речовина	1,43 хв	587/589
C39	2-хлор-5-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	спінена речовина	1,44 хв	587/589
C40	2-хлорпірид-4-ил	-OCHF <sub>2</sub>	H	H	F	82-83 °C	1,49 хв	567/569
C41	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	F	F	спінена речовина	1,45 хв	587/589
C42	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-CN	96 °C	1,39 хв	576/578
C43	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-OCF <sub>3</sub>	63-64 °C	1,56 хв	635/637
C44	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	Br	69-70 °C	1,52 хв	629/631
C45	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	Цикло-пропіл	86-87 °C	1,54 хв	591/593
C46	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-C≡CH		1,48 хв	575
C47	3-трифторметилпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,30 хв	603
C48	пірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,08 хв	535
C49	2-хлор-6-пропілпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,47 хв	611
C50	2-хлор-6-етилпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,39 хв	597
C51	2,5-дифторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F		1,34 хв	507/509

## Приклад 22

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1'-окси-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука D1 в таблиці D).



5

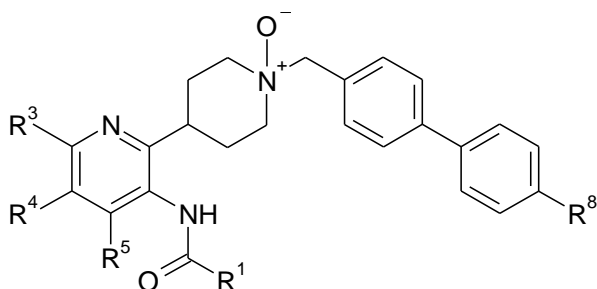
До розчину 2-хлор-N-[1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (2,4 г) (приклад 3) в метанолі (10 мл) при температурі навколишнього середовища додавали водний розчин пероксиду водню (30 мас. %) (2,9 г). Реакційну суміш перемішували при 55 °С протягом 16 год. Розчин концентрували до об'єму, що дорівнює 1/3 початкового, і осад відокремлювали фільтруванням і сушили у високому вакуумі і одержували шукану сполуку у вигляді білої порошкоподібної речовини (1,5 г). Т. пл. 158-161 °С; МС (ІЕ+) 585/587 (МН+); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,83 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,27-3,46 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 8H), 7,91 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,54 (d, 1H).

10

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 22:

15

Сполуки формули (Id)



(Id)

Таблиця D:

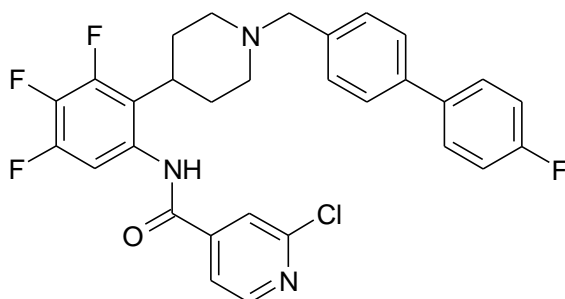
Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/ Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
D1	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	158-161 °С	1,44 хв	585/587
D2	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	198-203 °С	1,48 хв	585/587
D3	2-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	198-200 °С	1,45 хв	569/571
D4	2,6-дихлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	197-198 °С	1,54 хв	619/621/623
D5	2-хлорпірид-4-ил	-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	H	F	202-206 °С	1,45 хв	649/651
D6	2-хлорпірид-4-ил	Br	-CF <sub>3</sub>	H	F	190-191 °С	1,61 хв	665/667/669
D7	2-хлорпірид-4-ил	Br	F	H	F	174-177 °С	1,47 хв	613/615
D8	2-хлорпірид-4-ил	Cl	F	H	F	174-178 °С	1,44 хв	569/571
D9	2,5-дихлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	164-168 °С	1,52 хв	619/621/623
D10	2-фторпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	177-181 °С	1,47 хв	569/571
D11	2-хлор-6-метилпірид-4-ил	Cl	Cl	H	F	168-174 °С	1,52 хв	599/601
D12	2-хлорпірид-4-ил	Cl	-CF <sub>3</sub>	H	F	208-210 °С	1,53 хв	619/621/623
D13	2-хлорпірид-4-ил	циклопропіл	H	H	F	180-182 °С	1,44 хв	557/559

Таблиця D:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/ Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
D14	2-хлорпірид-4-ил	цикло-пропіл	Cl	H	F	172-175 °C	1,54 хв	591/593
D15	2-хлорпірид-4-ил	-OCH <sub>3</sub>	H	H	F	213-219 °C	1,43 хв	547/549
D16	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Br	H	F	185 °C	1,49 хв	631/633
D17	2-хлорпірид-4-ил	Cl	-CH <sub>3</sub>	H	F	спінена речовина	1,43 хв	565/567
D18	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	Cl	F	188-191 °C	1,53 хв	621/623
D19	2-хлорпірид-4-ил	F	-CF <sub>3</sub>	H	F	спінена речовина	1,48 хв	603/605
D20	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	H	-CF <sub>3</sub>	148-151 °C	1,61 хв	637/639
D21	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	183-186 °C	1,53 хв	601/603
D22	2-трифторметилпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	спінена речовина	1,52 хв	619/620
D23	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	180-182 °C	1,42 хв	597/599
D24	5-хлор-2-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	178-180 °C	1,46 хв	603/605
D25	2-хлор-5-фторпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	173-175 °C	1,48 хв	603/605
D26	2-хлорпірид-4-ил	-OCHF <sub>2</sub>	H	H	F	203 °C	1,43 хв	583/585
D27	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	F	F	спінена речовина	1,47 хв	603/605

## Приклад 23

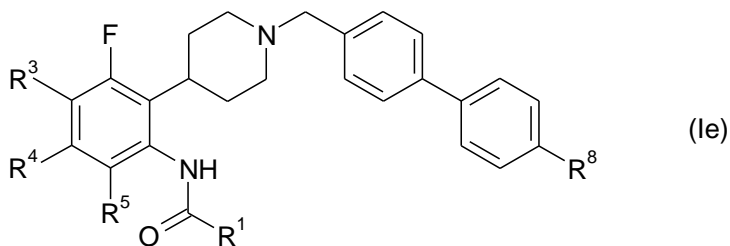
Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{3,4,5-трифтор-2-[1-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл]феніл}ізонікотинаміду (сполука E1 в таблиці E).



5

Шукану сполуку одержували з 2-бром-3,4,5-трифтораніліну за методикою, описаною в прикладі 4.

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 23: Сполуки формули (Ie)



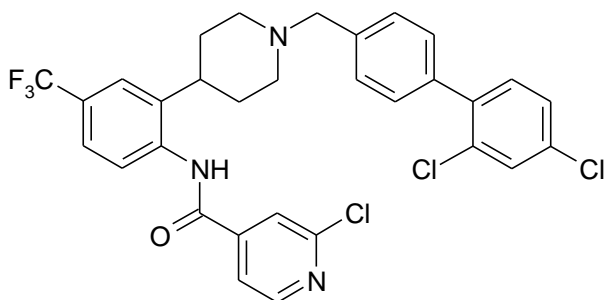
10

Таблиця Е:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
Е1	2-хлорпірид-4-ил	F	F	H	F	61-64 °С	1,43 хв	554/556
Е2	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	F	H	F	65-69 °С	1,54 хв	604/606
Е3	2-хлорпірид-4-ил	Cl	H	H	F	105-109 °С	1,39 хв	552/554/556
Е4	2-хлорпірид-4-ил	H	H	H	F	164-167 °С	1,41 хв	518/520
Е5	2-хлорпірид-4-ил	Br	H	H	F	194-198 °С	1,39 хв	596/598/600
Е6	2-хлорпірид-4-ил	-CN	H	H	F	125-129 °С	1,37 хв	543/545
Е7	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	F	92-95 °С	1,36 хв	536/538
Е8	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	93-96 °С	1,44 хв	586/588
Е9	2-хлорпірид-4-ил	циклопропіл	H	H	F	124-128 °С	1,44 хв	558/560

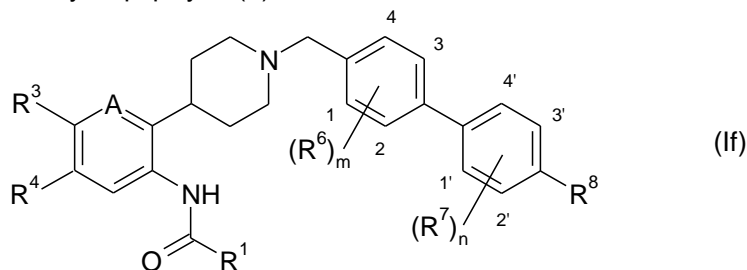
#### Приклад 24

Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-{3-трифторметил-2-[1-(4'-хлорбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл] феніл}ізонікотинаміду (сполука F1 в таблиці F).



Шукану сполуку одержували за методикою, описаною в прикладі 3, з використанням 2',4'-дихлорбіфеніл-4-карбальдегіду замість 4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-карбоксальдегіду (стадія Е, методики В). 2',4'-Дихлорбіфеніл-4-карбальдегід отримували за реакцією сполучення Судзукі 1-бром-2,4-дихлорбензолу та 4-формілбензолборонової кислоти.

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 24: Сполуки формули (If)

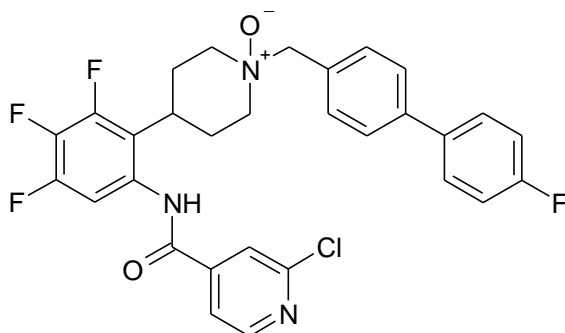


Таблиця F:

Спол. №	A	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
F1	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1'-Cl	Cl	129-133 °C	1,56 хв	620/622
F2	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1'-F	F	152-156 °C	1,46 хв	586/588
F3	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1'-Me	F	68-72 °C	1,49 хв	582/584
F4	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1',4'-ди- F	F	50-54 °C	1,46 хв	604/606
F5	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	1-F	-	F	68-71 °C	1,45 хв	587/589
F6	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1'-F	F	148-153 °C	1,43 хв	587/589
F7	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1'-Me	F	73-77 °C	1,48 хв	583/585
F8	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1'-Cl	Cl	89-95 °C	1,55 хв	621/633
F9	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1',4'-ди- F	F	71-75 °C	1,46 хв	605/607
F10	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	2'-F	F		1,43 хв	670
F11	CH	2-хлорпірид-4-ил	-F	H	-	1'-F	F		1,50 хв	636
F12	CH	2-хлорпірид-4-ил	-F	H	-	2'-F	F		1,60 хв	536
F13	N	2-хлорпірид-4-ил	-Cl	-Cl	-	1'-Me	F	122-127 °C	1,50 хв	585/587
F14	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	2',3'-ди- Cl	H	142 °C	1,56 хв	620-622
F15	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	2',3'-ди- Cl	H	82 °C	1,56 хв	621/623
F16	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	2-F	1'-F	Cl	79-81 °C	1,53 хв	620/622
F17	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	2-F	1'-F	Cl	80-81 °C	1,49 хв	621/623
F18	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	F	2-F	1'-F	Cl	79-81 °C	1,56 хв	638/640
F19	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	2-F	1'-F	F	70-72 °C	1,46 хв	604/606
F20	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	2-F	1'-F	F	73-74 °C	1,43 хв	605/607
F21	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	F	2-F	1'-F	F	81-83 °C	1,51 хв	622/624

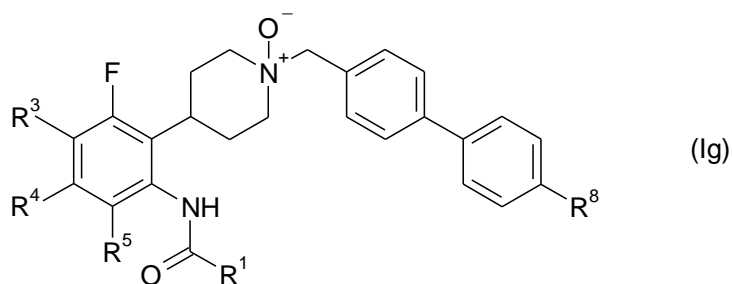
## Приклад 25

Цей приклад ілюструє одержання N-оксиду 2-хлор-N-{3,4,5-трифтор-2-[1-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл]феніл}ізонікотинаміду (сполука G1 в таблиці G).



Шукану сполуку одержували з 2-хлор-N-{3,4,5-трифтор-2-[1-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл]феніл}ізонікотинаміду (сполука E1 в таблиці E), так як це описано в прикладі 2.

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 25: Сполуки формули (Ig)

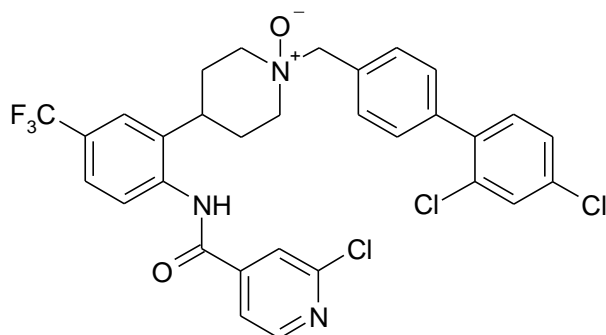


Таблиця G:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
G1	2-хлорпірид-4-ил	F	F	H	F	164-168 °С	1,46 хв	570/572
G2	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	F	H	F	187-191 °С	1,54 хв	620/622
G3	2-хлорпірид-4-ил	H	H	H	F	203-207 °С	1,39 хв	534/536
G4	2-хлорпірид-4-ил	Cl	H	H	F	188 °С, розкладання	1,45 хв	568/570/572
G5	2-хлорпірид-4-ил	Br	H	H	F	188 °С, розкладання	1,47 хв	612/614/616
G6	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	185-190 °С	1,50 хв	602/604
G7	2-хлорпірид-4-ил	F	H	H	F	185 °С, розкладання	1,39 хв	552/554
G8	2-хлорпірид-4-ил	-CN	H	H	F	тверда речовина	1,38 хв	559/561
G9	2-хлорпірид-4-ил	циклопропіл	H	H	F	186-191	1,53 хв	574/576

## Приклад 26

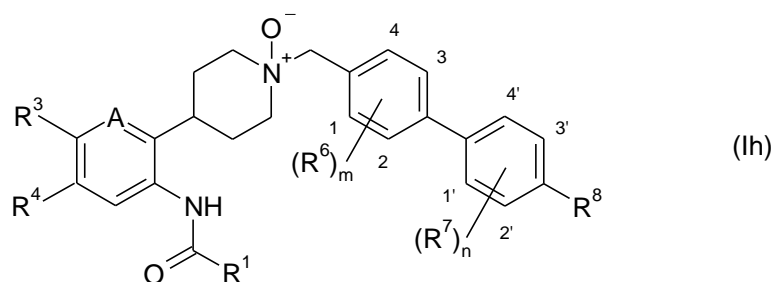
- 5 Цей приклад ілюструє одержання N-оксиду 2-хлор-N-{3-трифторметил-2-[1-(4'-хлорбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл]феніл}ізонікотинаміду (сполука Н1 в таблиці Н).



Шукану сполуку одержували з 2-хлор-N-{3-трифторметил-2-[1-(4'-хлорбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл]феніл}ізонікотинаміду (сполука F1 в таблиці F), так як це описано в прикладі 2.

10

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 26: Сполуки формули (Ih)



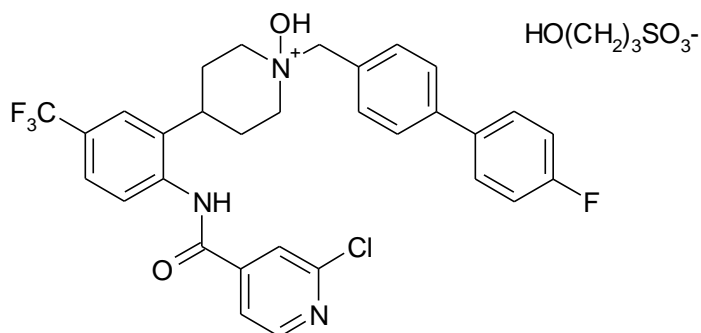
Таблиця Н:

Спол. №	A	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Агрегатний стан/Т. пл.	ВЕРХ (ЧУ)	МС (ІЕ+)
H1	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	1-F	-	F	185-190 °C	1,47	602/604
H2	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1'-F	F	140-145 °C	1,49	602/604
H3	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	1-F	-	F	172-174 °C	1,45	603/605
H4	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1'-Me	F	192-194 °C	1,51	599/601
H5	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	-	1',4'-ди-F	F	220-225 °C	1,48	621/623
H6	N	2-хлорпірид-4-ил	Cl	Cl	-	1'-Me	F	174-176 °C	1,50 хв	599/601
H7	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	2-F	1'-F	Cl	186-188 °C	1,54 хв	636/638
H8	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	2-F	1'-F	F	152-155 °C	1,48 хв	621/623
H9	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	F	2-F	1'-F	F	167-169 °C	1,53 хв	638/640
H10	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	2-F	1'-F	F	181-183 °C	1,47 хв	620/622
H11	N	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	2-F	1'-F	Cl	194-196 °C	1,52 хв	637/639
H12	CH	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	F	2-F	1'-F	Cl	182-184 °C	1,58 хв	654/656

## Приклад 27

Цей приклад ілюструє одержання 3-гідроксипропілсульфонату 2-хлор-N-{3-трифторметил-2-[1-(4'-хлорбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл]феніл}ізонікотинамід-N-оксиду (сполука J1 в таблиці J).

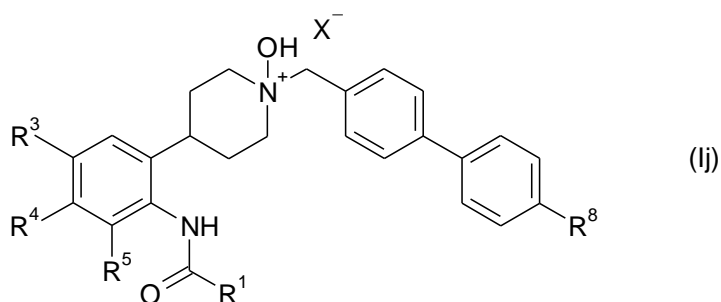
5



Шукану сполуку одержували з 2-хлор-N-{3-трифторметил-2-[1-(4'-хлорбіфеніл-4-ілметил)піперидин-4-іл]феніл}ізонікотинамід-N-оксиду (сполука B6 в таблиці B), так як це описано в прикладі 28.

10

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 27: Сполуки формули (Ij)

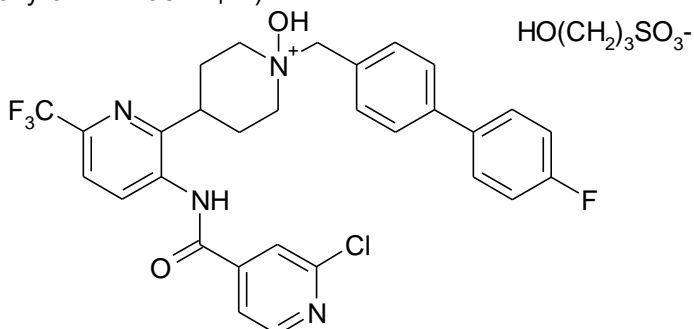


Таблиця J:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	HX	Т. пл.
J1	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	178-182 °C
J2	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	173-175 °C
J3	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	CF <sub>3</sub> COOH	158-161 °C
J4	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	HCl	179-180 °C
J5	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	4-CH <sub>3</sub> -Ph-SO <sub>3</sub> H	168-170 °C
J6	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	105-107 °C
J7	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	-

## Приклад 28

Цей приклад ілюструє одержання 3-гідроксипропілсульфонату 2-хлор-N-[1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1'-окси-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (сполука K1 в таблиці K).



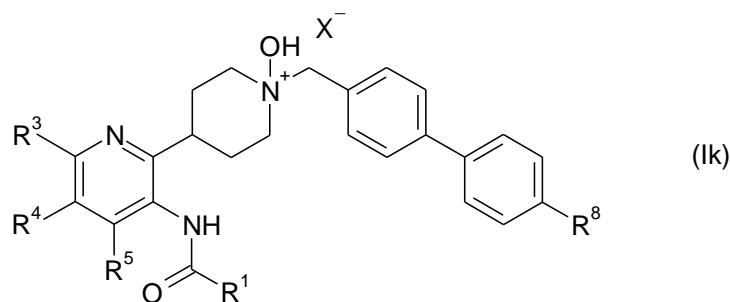
5

До суспензії 2-хлор-N-[1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1'-окси-6-трифторметил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (0,4 г, сполука D1 в таблиці D) в дихлорметані (12 мл) додавали 3-гідроксипропан-1-сульфонову кислоту (0,14 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Додавали діетиловий ефір і білу тверду речовину відокремлювали фільтруванням, промивали холодним метанолом і сушили у високому вакуумі та одержували шукану сполуку (0,36 г).

10

Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 28:

Сполуки формули (Ik)



15

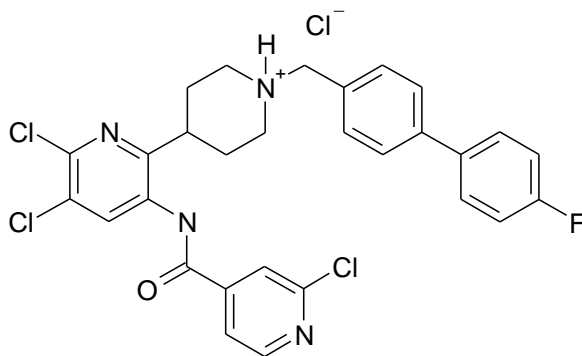
Таблиця K:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	HX	Т. пл.
K1	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	225-230 °C
K2	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	195-196 °C
K3	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H	222-224 °C
K4	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	4-CH <sub>3</sub> -Ph-SO <sub>3</sub> H	256-257 °C

## Приклад 29

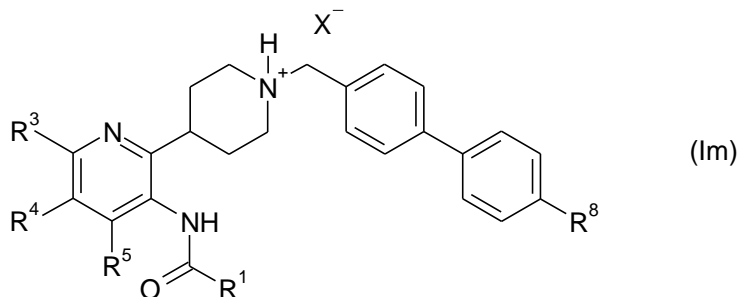
Цей приклад ілюструє одержання 2-хлор-N-[5,6-дихлор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1'-окси-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-3-іл]ізонікотинамідгідрохлориду (сполука M1 в таблиці M).

20



До суспензії 2-хлор-N-[5,6-дихлор-1'-(4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1'-окси-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']піридиніл-3-іл]ізонікотинаміду (0,15 г, сполука C2 в таблиці C) в дихлорметані (1 мл) додавали концентровану хлористоводневу кислоту (0,05 г). Осад виділяли фільтруванням і сушили у високому вакуумі та одержували шукану сполуку.

- 5 Наведені нижче сполуки одержували за методиками, аналогічними описаній у прикладі 29: Сполуки формули (Im)



Таблиця М:

Спол. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	HX	Т. пл.
M1	2-хлорпірид-4-ил	-Cl	-Cl	H	F	HCl	240 °C
M2	2-хлорпірид-4-ил	-Cl	-Cl	H	F	3-PhO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2H</sub>	75-80 °C
M3	2-хлорпірид-4-ил	-Cl	-Cl	H	F	2-Cl-Ph-CO <sub>2H</sub>	195-200 °C
M4	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	4-CH <sub>3</sub> -Ph-SO <sub>3H</sub>	246-248 °C
M5	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub> SO <sub>3H</sub>	274-275 °C
M6	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3H</sub>	278-279 °C
M7	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2H</sub>	130-132 °C
M8	2-хлорпірид-4-ил	-CF <sub>3</sub>	H	H	F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3H</sub>	288-289 °C

#### 10 Біологічні приклади

Ці приклади ілюструють пестицидні/інсектицидні характеристики сполук формули (I). Дослідження проводили наступним чином:

*Spodoptera littoralis* (гусінь совки єгипетської бавовняної):

- 15 Диски з листя бавовни поміщали на агар в 24-лункові планшети для мікротитрування і обприскували досліджуваними розчинами. Після сушіння диски з листя заражали 5 личинками L1. Зразки досліджували на загинелість, поведінку при годуванні і регулювання зростання через 3 дні після обробки (ДПО).

Зазначені нижче сполуки призводили до знищення щонайменше 80 % *Spodoptera littoralis*: 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, 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, B27, B28, B29, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D18, D19, D20, D21, D22, D23, D24, D25, D26, D27, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, F1, F2, F4, F5, F6, F7, F8, F9, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, H1, H2, H3, H4, H5, J1, J2, J3, J4, K1, K2, K3, K4, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8.

*Heliothis virescens* (гусінь листовійки-брунькоїдки тютюнової):

- 30 Яйця (0-24-годинні) поміщали на штучний корм в 24-лункові планшети для мікротитрування і за допомогою піпетки обробляли досліджуваними розчинами в концентрації 200 част./млн (концентрація в лунках становила 18 част. / млн). Після інкубаційного періоду тривалістю 4 дні зразки досліджували на загинелість яєць, загинелість личинок і регулювання зростання.

- 35 Зазначені нижче сполуки призводили до знищення щонайменше 80 % *Heliothis virescens*: 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, B1, B2, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B20, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B28, B29, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C28, C29, C30, C31, C32,

C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D16, D17, D18, D19, D20, D21, D22, D23, D24, D25, D26, D27, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, F1, F2, F3, F4, F5, F6, F8, F9, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, H1, H2, H3, H4, H5, J1, J2, J3, J4, K1, K2, K3, K4, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8.

5 *Plutella xylostella* (моль капустяна):

24-лункові планшети для мікротитрування (ПМТ) зі штучним кормом за допомогою піпетки обробляли досліджуваними розчинами в концентрації 200 част./млн (концентрація в лунках становила 18 част. / млн). Після сушіння ПМТ заражали личинками L2 (7-12 на лунку). Після інкубаційного періоду тривалістю 6 днів зразки досліджували на загибель личинок і регулювання зростання.

10 Зазначені нижче сполуки призводили до знищення щонайменше 80 % *Plutella xylostella*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, 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, B1, B2, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B16, B17, B18, B19, B20, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B28, B29, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D18, D19, D20, D21, D22, D23, D24, D25, D26, D27, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, F1, F2, F4, F5, F6, F7, F8, F9, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, H1, H2, H3, H4, H5, J1, J2, J3, J4, K1, K2, K3, K4, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8.

20 *Diabrotica balteata* (блішка облямована):

24-лункові планшети для мікротитрування (ПМТ) зі штучним кормом за допомогою піпетки обробляли досліджуваними розчинами в концентрації 200 част./млн (концентрація в лунках становила 18 част./млн). Після сушіння ПМТ заражали личинками (L2) (6-10 на лунку). Після інкубаційного періоду тривалістю 5 днів зразки досліджували на загибель личинок і регулювання зростання.

30 Зазначені нижче сполуки призводили до знищення щонайменше 80 % *Diabrotica balteata*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, B1, B2, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B29, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D16, D17, D18, D19, D20, D21, D22, D23, D24, D25, D26, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, F1, F2, F3, F4, F5, F6, F8, F9, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, H1, H2, H3, J1, J2, J3, J4, K1, K2, K3, K4, M1, M3, M4, M5, M6, M7, M8.

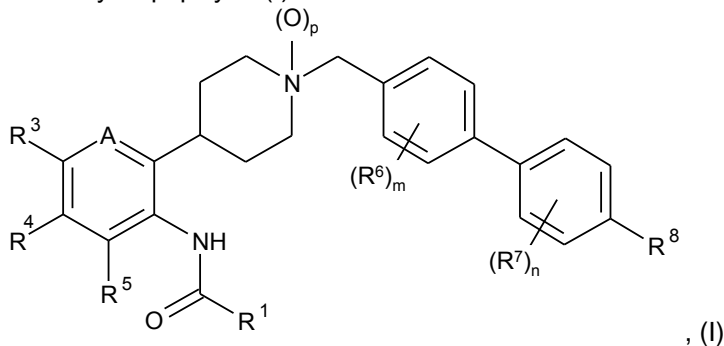
35 *Aedes aegypti* (комар жовтопропасний):

10-15 Личинок комарів (L2) разом з живильною сумішшю поміщали в 96-лункові планшети для мікротитрування. У лунки за допомогою піпетки вносили досліджувані розчини при дозі внесення, що дорівнює 2 част./млн. Через 2 дні комах обстежили на загибель і пригнічення зростання.

40 Зазначені нижче сполуки призводили до знищення щонайменше 80 % *Aedes aegypti*: A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, B4, C1, C2, C3, C4, C5, D1.

## 45 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



, (I)

в якій

50 А означає CR<sup>2</sup> або N;

- р дорівнює 0 або 1;  
 $R^1$  означає пірид-4-ил, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, кожен з яких незалежно вибраний з галогену,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу або  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу;  
 $R^2$  означає водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкіл або  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкоксигрупу;  
5  $R^3$  та  $R^4$  незалежно означають водень, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_8$ -алкіл,  $C_1$ - $C_8$ -галогеналкіл,  $C_2$ - $C_8$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_8$ -галогеналкеніл,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл,  $C_3$ - $C_8$ -галогенциклоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_8$ -галогеналкоксигрупу,  $C_1$ - $C_8$ -алкілтіогрупу або  $C_1$ - $C_8$ -галогеналкілтіогрупу;  
 $R^5$  означає водень або галоген;  
кожен  $R^6$  та  $R^7$  незалежно означає галоген,  $C_1$ - $C_8$ -алкіл,  $C_1$ - $C_8$ -галогеналкіл,  $C_1$ - $C_8$ -алкоксигрупу  
10 або  $C_1$ - $C_8$ -галогеналкоксигрупу;  
m дорівнює 0, 1 або 2;  
n дорівнює 0, 1 або 2; i  
 $R^8$  означає водень, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_8$ -алкіл,  $C_1$ - $C_8$ -галогеналкіл,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл,  $C_2$ - $C_8$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_8$ -галогеналкеніл,  $C_2$ - $C_8$ -алкініл,  $C_1$ - $C_8$ -алкоксигрупу або  $C_1$ - $C_8$ -галогеналкоксигрупу;  
15 або її сіль.
2. Сполука за п. 1, в якій  $R^1$  означає пірид-4-ил, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, кожен з яких незалежно вибраний з фтору, хлору, бром, метилу, диформметилу, хлордиформметилу або триформметилу.
3. Сполука за п. 1 або 2, в якій  $R^3$  означає водень, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигрупу,  
20  $C_1$ - $C_6$ -алкілтіогрупу або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілтіогрупу.
4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^4$  означає водень, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкілтіогрупу або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілтіогрупу.
- 25 5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^5$  означає водень, фтор, хлор або бром.
6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій кожен  $R^6$  незалежно означає галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу.
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій m дорівнює 0 або 1.
8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій кожен  $R^7$  незалежно означає галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу.  
30 9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій n дорівнює 0 або 1.
10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^8$  означає водень, галоген, ціаногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -галогеналкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигрупу.
- 35 11. Спосіб боротьби з комахами, кліщами, молюсками або нематодами та їх знищення, який включає нанесення на шкідників, на осередок шкідників або на рослини, піддані нашестю шкідників, сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 в інсектицидно, акарицидно, молюскоцидно або нематоцидно ефективній кількості.
12. Інсектицидна, акарицидна, молюскоцидна або нематоцидна композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким з п. 1-10 в інсектицидно, акарицидно, молюскоцидно або нематоцидно ефективній кількості.  
40

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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