



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **103539**(13) **C2**

(51) МПК

**C07D 413/12** (2006.01)**C07D 413/14** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A01N 43/80** (2006.01)**C07D 207/20** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)**A01N 43/36** (2006.01)**A01N 43/40** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

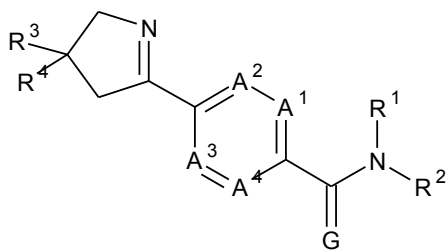
(21) Номер заявки: **а 2012 00414**  
(22) Дата подання заявки: **11.06.2010**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.10.2013**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **0910768.1, 0910767.3, РСТ/EP2009/059563, 10153810.6**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **22.06.2009, 22.06.2009, 24.07.2009, 17.02.2010**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **GB, GB, EP, EP**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.02.2012, Бюл.№ 4**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.10.2013, Бюл.№ 20**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/EP2010/058207, 11.06.2010**

(72) Винахідник(и):  
**Ренольд Петер (CH), Кассеір Жером Ів (FR/CH), Ель Касемі Мір'єм (FR/CH), Пабба Джагадіш (IN), Піттерна Томас (AT/CH)**  
(73) Власник(и):  
**СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH), СІНГЕНТА ЛІМІТЕД, European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH, United Kingdom (GB)**  
(74) Представник:  
**Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**JP 2008133273 A, 12.06.2008  
WO 2007080131 A2, 19.07.2007  
WO 209072621 A1, 11.06.2009**

**(54) ІНСЕКТИЦИДНІ СПОЛУКИ****(57) Реферат:**

Винахід стосується сполук формули (I):

**UA 103539 C2**



де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> відповідають визначенню у п. 1; або означають їх сіль чи N-оксид.

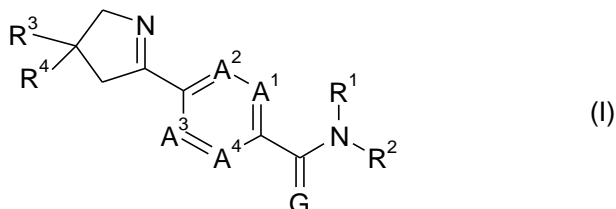
Крім того, предметом цього винаходу є процеси та проміжні продукти для одержання сполук формули (I), інсектицидні, акарицидні, нематоцидні та молюскоцидні композиції, до складу яких входять сполуки формули (I), а також методи застосування сполук формули (I) для боротьби зі шкідниками-комахами, акаридами, нематодами та молюсками.

Предметом цього винаходу є певні похідні дигідропіролу з чотиричленним кільцем у якості кінцевої групи, процеси і проміжні сполуки для отримання цих похідних, а також інсектицидні, акарицидні, нематодцидні та молюскоцидні композиції, до складу яких входять ці похідні, а також методи застосування цих похідних для боротьби зі шкідниками - комахами, акаридами, нематодами та молюсками (слимаками).

Інформацію про певні похідні дигідропіролу з інсектицидними властивостями надано, наприклад, у публікаціях JP 2007/091708 та JP 2008/133273.

Авторами цієї розробки було виявлено, що похідні дигідропіролу з чотиричленним кільцем у якості кінцевої групи мають інсектицидні властивості.

Отже, цей винахід пропонує сполуку формули (I):



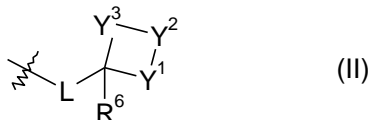
де

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  та  $A^4$ , незалежно один від одного, означають C-H, C- $R^5$  або азот;

G означає кисень або сірку;

$R^1$  означає водень,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ алкілкарбоніл- або  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбоніл-;

$R^2$  означає групу формули (II):



де

L означає одинарний зв'язок або  $C_1$ - $C_6$ алкілен; а

$Y^1$ ,  $Y^2$  та  $Y^3$ , незалежно один від одного, означають  $CR^8R^9$ , C=O, C=N-OR<sup>10</sup>, N-R<sup>10</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N-R<sup>10</sup> або SO=N-R<sup>10</sup>, за умови, що принаймні один з  $Y^1$ ,  $Y^2$  чи  $Y^3$  не є  $CR^8R^9$ , C=O або C=N-OR<sup>10</sup>;

$R^3$  означає  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл;

$R^4$  означає арил або арил, заміщений одним-п'ятьма  $R^7$ , чи гетероарил або гетероарил, заміщений одним-п'ятьма  $R^7$ ;

кожен  $R^5$  незалежно означає галоген, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкеніл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкеніл,  $C_1$ - $C_8$ алкініл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкокси-,  $C_1$ - $C_8$ алкілтіо-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілтіо-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфініл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфініл-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфоніл- або  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфоніл-, чи

два  $R^5$  на суміжних атомах вуглецю разом формують міст -CH=CH-CH=CH-;

$R^6$  означає водень або  $C_1$ - $C_8$ алкіл;

кожен  $R^7$  незалежно означає галоген, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл,  $C_2$ - $C_8$ алкеніл,  $C_2$ - $C_8$ галоалкеніл,  $C_2$ - $C_8$ алкініл,  $C_2$ - $C_8$ галоалкініл, гідроксі,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкокси-, меркапто,  $C_1$ - $C_8$ алкілтіо-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілтіо-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфініл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфініл-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфоніл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфоніл-,  $C_1$ - $C_8$ алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбоніл-, арил або арил, заміщений  $R^{11}$ , чи гетероцикліл або гетероцикліл, заміщений одним-п'ятьма  $R^{11}$ ;

кожен  $R^8$  та  $R^9$  незалежно означає водень, галоген,  $C_1$ - $C_8$ алкіл або  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл;

кожен  $R^{10}$  незалежно означає водень, ціано,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкоксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфоніл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфоніл-, арил- $C_1$ - $C_4$ алкілен- або арил- $C_1$ - $C_4$ алкілен-, де арильний фрагмент заміщений одним-трьома  $R^{12}$ , чи гетероарил- $C_1$ - $C_4$ алкілен- або гетероарил- $C_1$ - $C_4$ алкілен-, де гетероарильний фрагмент заміщений одним-трьома  $R^{12}$ ;

кожен  $R^{11}$  та  $R^{12}$  незалежно означає галоген, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкокси- або  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбоніл-;

чи сіль або N-оксид цих сполук.

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

Сполуки, що є предметом винаходу, можуть містити один або більше асиметричних атомів вуглецю, наприклад у групі  $-CR^3R^4-$ , та можуть існувати у вигляді енантіомерів (чи у вигляді пар діастереоізомерів) або у вигляді їх сумішей.

Алкільні групи (самостійно чи як частина більшої групи, такої як алкокси-, алкілтіо-, алкілсульфініл-, алкілсульфоніл-, алкілкарбоніл- або алкоксикарбоніл-) можуть мати форму прямого чи розгалуженого ланцюга; їх прикладами є метил, етил, пропіл, проп-2-іл, бутіл, бут-2-іл, 2-метил-проп-1-іл або 2-метил-проп-2-іл. Якщо не вказано інше, алкільні групи оптимально являють собою алкільні групи  $C_1-C_6$ , оптимальніше -  $C_1-C_4$ , найоптимальніше -  $C_1-C_3$ .

Алкіленові групи можуть мати форму прямого чи розгалуженого ланцюга; їх прикладами є  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$  або  $-CH(CH_2CH_3)-$ . Якщо не вказано інше, алкіленові групи оптимально являють собою алкіленові групи  $C_1-C_3$ , оптимальніше -  $C_1-C_2$ , найоптимальніше -  $C_1$ .

Алкенільні групи можуть мати форму прямих чи розгалужених ланцюгів, та, де це необхідно, можуть мати конфігурацію (*E*)- або (*Z*)-. Прикладами є вініл та аліл. Якщо не вказано інше, алкенільні групи оптимально являють собою алкенільні групи  $C_2-C_6$ , оптимальніше -  $C_2-C_4$ , найоптимальніше -  $C_2-C_3$ .

Алкінільні групи можуть мати форму прямих чи розгалужених ланцюгів. Прикладами є етиніл та пропаргіл. Якщо не вказано інше, алкінільні групи оптимально являють собою алкінільні групи  $C_2-C_6$ , оптимальніше -  $C_2-C_4$ , найоптимальніше -  $C_2-C_3$ .

Галоген означає фтор, хлор, бром чи йод.

Галоалкільні групи (самостійно чи як частина більшої групи, такої як галоалкокси-, галоалкілтіо-, галоалкілсульфініл-, галоалкілсульфоніл-, галоалкілкарбоніл- або галоалкоксикарбоніл-) являють собою алкільні групи, які заміщені одним або кількома, однаковими чи різними атомами галогену; їх прикладами є дифторметил, трифторметил, хлордифторметил або 2,2,2-трифторетил.

Галоалкенільні групи являють собою алкенільні групи, які заміщені одним або кількома, однаковими або різними атомами галогену; їх прикладами є 2,2-дифторвініл або 1,2-дихлор-2-фторвініл.

Галоалкінільні групи являють собою алкінільні групи, які заміщені одним або кількома, однаковими або різними атомами галогену; їх прикладом є 1-хлор-проп-2-ініл.

Циклоалкільні групи можуть мати моно- або біциклічну форму; їх прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклогексил та біцикло[2.2.1]гептан-2-іл. Якщо не вказано інше, циклоалкільні групи оптимально являють собою циклоалкільні групи  $C_3-C_8$ , оптимальніше -  $C_3-C_6$ .

Арильні групи являють собою ароматичні кільцеві системи, які можуть мати моно-, бі- або трициклічну форму. Прикладами таких кілець є феніл, нафтил, антраценіл, інденіл або фенантреніл. Оптимальними арильними групами є феніл та нафтил, причому найбільша перевага надається фенілу. Коли зазначено, що арильний фрагмент є заміщеним, то, якщо не вказано інше, арильний фрагмент оптимально заміщується одним-чотирма заміщувачами, найоптимальніше – одним-трьома заміщувачами.

Гетероарильні групи являють собою ароматичну кільцеву систему, що містить принаймні один гетероатом та складається з одинарного кільця або з двох чи більше конденсованих кілець. Оптимально, одинарні кільця будуть містити до трьох, а біциклічні системи - до чотирьох гетероатомів, які оптимально обираються з азоту, кисню та сірки. Прикладами моноциклічних груп є піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тріазоліл, фураніл, тіофеніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл та тіадіазоліл. Прикладами біциклічних груп є хінолініл, цинолініл, хіноксалініл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензотіофеніл та бензотіазоліл. Перевага надається моноциклічним гетероарильним групам, причому найбільша перевага надається піридили. Коли зазначено, що гетероарильний фрагмент є заміщеним, то, якщо не вказано інше, гетероарильний фрагмент оптимально заміщується одним-чотирма заміщувачами, оптимальніше – одним-трьома заміщувачами.

Гетероциклічними називають групи, які містять гетероарильні групи та, окрім цього, їхні ненасичені або частково ненасичені аналоги. Прикладами моноциклічних груп є тіетаніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, [1,3]діоксоланіл, піперидиніл, піперазиніл, [1,4]діоксаніл, а також морфолініл або їхні окислені варіанти, такі як 1-оксо-тіетаніл та 1,1-діоксо-тіетаніл. Прикладами біциклічних груп є 2,3-дигідро-бензофураніл, бензо[1,3]діоксоланіл, а також 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл. Коли зазначено, що гетероциклічний фрагмент є заміщеним, то, якщо не вказано інше, гетероциклічний фрагмент оптимально заміщується одним-чотирма заміщувачами, оптимальніше – одним-трьома заміщувачами.

Оптимальними значеннями  $A^1, A^2, A^3, A^4, G, R^1, R^2, R^3, R^4, L, Y^1, Y^2, Y^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$  та  $m$  у будь-якому поєднанні є ті, що вказані нижче.

Оптимально не більше двох з  $A^1, A^2, A^3$  та  $A^4$  означають азот.

Оптимально  $A^1$  означає C-H або C-R<sup>5</sup>, найоптимальніше  $A^1$  означає C-R<sup>5</sup>.

Оптимально  $A^2$  означає C-H або C-R<sup>5</sup>, найоптимальніше  $A^2$  означає C-H.

Оптимально  $A^3$  означає C-H або C-R<sup>5</sup>, найоптимальніше  $A^3$  означає C-H.

Оптимально  $A^4$  означає C-H або C-R<sup>5</sup>, найоптимальніше  $A^4$  означає C-H.

В одній оптимальній групі сполук  $A^1, A^2, A^3$  та  $A^4$ , незалежно один від одного, означають C-H або C-R<sup>5</sup>.

В одній оптимальній групі сполук  $A^1$  означає C-R<sup>5</sup>,  $A^2$  означає C-H,  $A^3$  означає C-H або азот, а  $A^4$  означає C-H або азот.

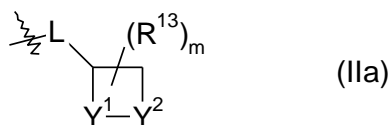
В іншій оптимальній групі сполук  $A^1$  означає C-R<sup>5</sup>,  $A^2$  означає C-H,  $A^3$  означає C-H або азот, а  $A^4$  означає C-H.

У ще одній оптимальній групі сполук  $A^1$  означає C-R<sup>5</sup>,  $A^2$  означає C-H,  $A^3$  означає C-H, а  $A^4$  означає C-H.

Оптимально  $G$  означає кисень.

Оптимально  $R^1$  означає водень, метил, етил, метилкарбоніл- або метоксікарбоніл-, оптимальніше - водень, метил або етил, найоптимальніше - водень.

Оптимально  $R^2$  означає групу формули (IIa):



де

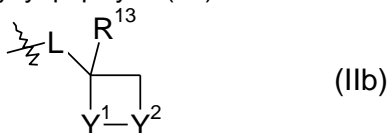
$L$  означає одинарний зв'язок, метилен, етилен або пропілен,

$R^{13}$  означає  $C_1$ - $C_8$ алкіл,

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5, а

один з  $Y^1$  та  $Y^2$  означає S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N-R<sup>10</sup>, SO=N-R<sup>10</sup> або C=N-OR<sup>10</sup>, наприклад S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N-R<sup>10</sup> або SO=N-R<sup>10</sup>, наприклад S, SO, SO<sub>2</sub> або C=N-OR<sup>10</sup>, наприклад S, SO або SO<sub>2</sub>, а інший означає CH<sub>2</sub>, в якому кожен H може бути заміщений  $R^{13}$ .

Оптимальніше  $R^2$  означає групу формули (IIb):



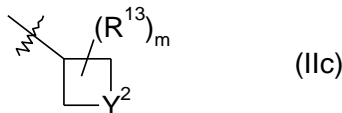
де

$L$  означає одинарний зв'язок, метилен, етилен або пропілен,

$R^{13}$  означає водень або  $C_1$ - $C_8$ алкіл, наприклад,  $C_1$ - $C_8$ алкіл, а

один з  $Y^1$  та  $Y^2$  означає S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N-R<sup>10</sup>, SO=N-R<sup>10</sup> або C=N-OR<sup>10</sup>, наприклад S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N-R<sup>10</sup> або SO=N-R<sup>10</sup>, наприклад S, SO, SO<sub>2</sub> або C=N-OR<sup>10</sup>, наприклад S, SO або SO<sub>2</sub>, а інший означає CH<sub>2</sub>.

Оптимальніше  $R^2$  означає групу формули (IIc):



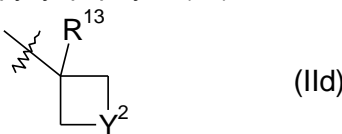
де

$R^{13}$  означає  $C_1$ - $C_8$ алкіл, оптимально - метил,

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5, а

$Y^2$  означає S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N-R<sup>10</sup>, SO=N-R<sup>10</sup> або C=N-OR<sup>10</sup>, наприклад S, SO, SO<sub>2</sub> або C=N-OR<sup>10</sup>, наприклад S, SO або SO<sub>2</sub>.

Ще оптимальніше  $R^2$  означає групу формули (IId):

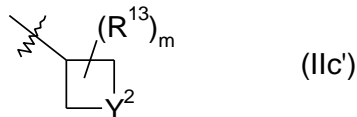


де

$R^{13}$  означає водень або  $C_1$ - $C_8$ алкіл, наприклад,  $C_1$ - $C_8$ алкіл, наприклад, водень або метил, а  $Y^2$  означає S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-R^{10}$ ,  $SO=N-R^{10}$  або  $C=N-OR^{10}$ , наприклад S, SO,  $SO_2$  або  $C=N-OR^{10}$ , наприклад S, SO або  $SO_2$ .

Найоптимальніше  $R^2$  означає тітан-3-іл-, 1-оксо-тітан-3-іл-, 1,1-діоксо-тітан-3-іл- або 3-метил-тітан-3-іл-.

В іншій оптимальній групі сполук  $R^2$  означає групу формули (IIc'):



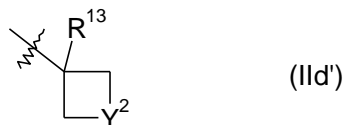
де

$R^{13}$  означає  $C_1$ - $C_8$ алкіл,

m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5, а

$Y^2$  означає S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-R^{10}$  або  $SO=N-R^{10}$ .

В іншій групі оптимальних сполук  $R^2$  означає групу формули (IId''):



де

$R^{13}$  означає  $C_1$ - $C_8$ алкіл, а

$Y^2$  означає S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-R^{10}$  або  $SO=N-R^{10}$ .

Оптимально  $R^3$  означає хлордифторметил або трифторметил, найоптимальніше - трифторметил.

Оптимально  $R^4$  означає феніл або феніл, заміщений одним-п'ятьма  $R^7$ , оптимальніше - феніл, заміщений одним-трьома  $R^7$ , ще оптимальніше  $R^4$  означає 3,5-дихлорфеніл-, 3,5-дихлорфеніл-, 3,5-біс-(трифторметил)-феніл-, 3,4-дихлорфеніл-, 3,4,5-трихлорфеніл- або 3-трифторметилфеніл-, найоптимальніше - 3,5-дихлорфеніл.

Оптимально L означає одинарний зв'язок, метилен, етилен або пропілен.

Оптимальніше L означає метилен або одинарний зв'язок.

Ще оптимальніше L означає одинарний зв'язок.

Оптимально  $Y^1$  означає  $CR^8R^9$ , оптимальніше -  $CH_2$ .

Оптимально  $Y^2$  означає S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-R^{10}$ ,  $SO=N-R^{10}$ , або  $C=N-OR^{10}$ , наприклад S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-R^{10}$  або  $SO=N-R^{10}$ , оптимальніше — S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-C\equiv N$ ,  $SO=NH$ ,  $SO=N-C\equiv N$  або  $C=N-OR^{10}$ , наприклад S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-C\equiv N$ ,  $SO=NH$  або  $SO=N-C\equiv N$ , найоптимальніше — S, SO,  $SO_2$  або  $C=N-OR^{10}$ , наприклад S, SO або  $SO_2$ .

Оптимально  $Y^3$  означає  $CR^8R^9$ , оптимальніше -  $CH_2$ .

Оптимально кожен  $R^5$  незалежно означає галоген,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл чи  $C_1$ - $C_8$ алкеніл, або два  $R^5$  на суміжних атомах вуглецю разом формують міст  $-CH=CH-CH=CH-$ ; оптимальніше кожен  $R^5$  незалежно означає бром, хлор, фтор, метил, трифторметил чи вініл, або два  $R^5$  на суміжних атомах вуглецю, оптимально  $R^5$  на  $A^1$  та  $A^2$ , разом формують міст  $-CH=CH-CH=CH-$ ; найоптимальніше кожен  $R^5$  незалежно означає метил.

Оптимально  $R^6$  означає метил або водень.

Оптимально кожен  $R^7$  незалежно означає галоген, ціано,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл або  $C_1$ - $C_8$ алкокси-, оптимальніше - бром, хлор, фтор, ціано, метил, трифторметил, метоксі або трифторметоксі, оптимально - бром, хлор або трифторметил, найоптимальніше - бром або хлор.

Оптимально кожен  $R^8$  незалежно означає водень або  $C_1$ - $C_8$ алкіл, оптимальніше - водень або метил, найоптимальніше - водень.

Оптимально кожен  $R^9$  незалежно означає водень або  $C_1$ - $C_8$ алкіл, оптимальніше - водень або метил, найоптимальніше - водень.

Оптимально кожен  $R^{10}$  незалежно означає метил, водень або ціано, наприклад водень або ціано, оптимально - метил або водень, наприклад водень.

Оптимально кожен  $R^{11}$  незалежно означає бром, хлор, фтор, ціано, нітро, метил, етил, трифторметил, метоксі, дифторметоксі або трифторметоксі, оптимальніше - бром, хлор, фтор, нітро або метил, найоптимальніше - хлор, фтор або метил.

Оптимально кожен  $R^{12}$  незалежно означає бром, хлор, фтор, ціано, нітро, метил, етил, трифторметил, метоксі, дифторметоксі або трифторметоксі, оптимальніше - бром, хлор, фтор, нітро або метил, найоптимальніше - хлор, фтор або метил.

Оптимально кожен  $R^{13}$  незалежно означає метил.

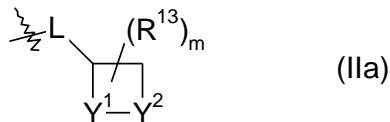
Оптимально  $m$  дорівнює 0 або 1, найоптимальніше - 0.

Групою оптимальних сполук є ті, в яких  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  та  $A^4$ , незалежно один від одного, означають C-H або C- $R^5$ , оптимально  $A^1$  означає C- $R^5$ ,  $A^2$  означає C-H,  $A^3$  означає C-H або азот, а  $A^4$  означає C-H або азот;

G означає кисень;

$R^1$  означає водень, метил, етил, метилкарбоніл- або метоксикарбоніл-;

$R^2$  означає групу формули (IIa):



10

де

L означає одинарний зв'язок, метилен, етилен або пропілен,

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5, а

один з  $Y^1$  та  $Y^2$  означає S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N- $R^{10}$ , SO=N- $R^{10}$  або C=N-OR<sup>10</sup>, а інший означає CH<sub>2</sub>, де кожен H може бути заміщений  $R^{13}$ .

15

$R^3$  означає C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> галоалкіл;

$R^4$  означає феніл, заміщений одним-трьома  $R^7$ ;

кожен  $R^5$  незалежно означає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галоалкіл чи C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкеніл, або два  $R^5$  на суміжних атомах вуглецю разом формують міст -CH=CH-CH=CH-;

кожен  $R^7$  незалежно означає галоген, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галоалкіл або

20

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси-;

кожен  $R^{10}$  незалежно означає метил, водень або ціано;

$R^{13}$  означає C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл,

Іншою групою оптимальних сполук є ті, у яких

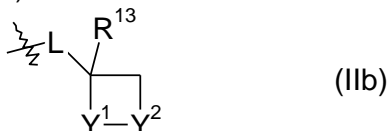
$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  та  $A^4$ , незалежно один від одного, означають C-H або C- $R^5$ , оптимально  $A^1$  означає C- $R^5$ ,  $A^2$  означає C-H,  $A^3$  означає C-H, а  $A^4$  означає C-H;

25

G означає кисень;

$R^1$  означає водень, метил або етил;

$R^2$  означає групу формули (IIb):



30

де

L означає одинарний зв'язок, метилен, етилен або пропілен,

один з  $Y^1$  та  $Y^2$  означає S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N- $R^{10}$ , SO=N- $R^{10}$  або C=N-OR<sup>10</sup>, а інший означає CH<sub>2</sub>;

$R^3$  означає хлордиформметил або трифформетил;

$R^4$  означає 3,5-дибромфеніл-, 3,5-дихлорфеніл-, 3,5-біс-(трифформетил)-феніл-, 3,4-дихлорфеніл-, 3,4,5-трихлорфеніл- або 3-трифформетилфеніл-;

35

кожен  $R^5$  незалежно означає бром, хлор, фтор, метил, трифформетил чи вініл, або два  $R^5$  на суміжних атомах вуглецю разом формують міст -CH=CH-CH=CH-;

кожен  $R^{10}$  незалежно означає метил або водень;

$R^{13}$  означає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл.

40

Ще однією групою оптимальних сполук є ті, у яких

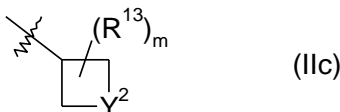
$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  та  $A^4$ , незалежно один від одного, означають C-H або C- $R^5$ , оптимально  $A^1$  означає C- $R^5$ ,  $A^2$  означає C-H,  $A^3$  означає C-H, а  $A^4$  означає C-H;

G означає кисень;

$R^1$  означає водень;

45

$R^2$  означає групу формули (IIc):

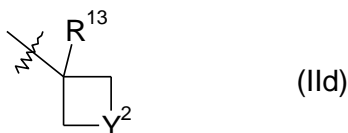


де

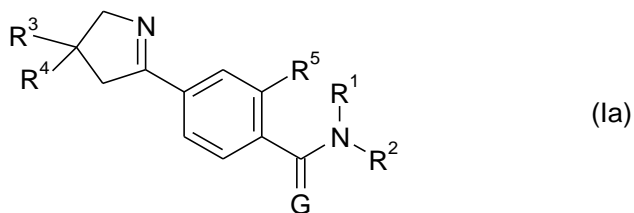
$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5, а

$Y^2$  означає S, SO, SO<sub>2</sub>, або C=N-OR<sup>10</sup>;

$R^3$  означає хлордифторметил або трифторметил;  
 $R^4$  означає 3,5-дибромфеніл-, 3,5-дихлорфеніл-, 3,5-біс-(трифторметил)-феніл-, 3,4-дихлорфеніл-, 3,4,5-трихлорфеніл- або 3-трифторметилфеніл-;  
 кожен  $R^5$  незалежно означає бром, хлор, фтор, метил, трифторметил чи вініл, або два  $R^5$  на суміжних атомах вуглецю разом формують міст  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 кожен  $R^{10}$  незалежно означає метил або водень;  
 $R^{13}$  означає метил.  
 Наступною групою оптимальних сполук є ті, у яких  
 $A^1$  означає  $\text{C}-R^5$ ,  $A^2$  означає  $\text{C}-\text{H}$ ,  $A^3$  означає  $\text{C}-\text{H}$  та  $A^4$  означає  $\text{C}-\text{H}$ ;  
 $G$  означає кисень;  
 $R^1$  означає водень;  
 $R^2$  означає групу формули (IId):

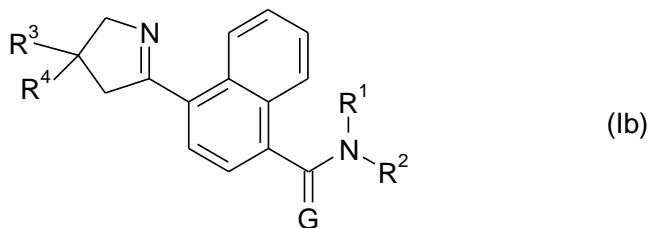


де  
 $Y^2$  означає S, SO,  $\text{SO}_2$ ;  
 $R^3$  означає трифторметил;  
 $R^4$  означає 3,5-дихлорфеніл;  
 кожен  $R^5$  незалежно означає метил;  
 $R^{13}$  означає водень або метил.  
 У одному з оптимальних варіантів здійснення цього винаходу пропонується сполука формули (Ia):



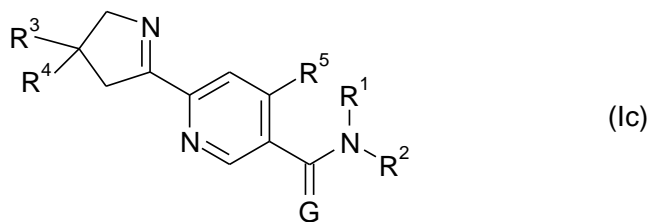
де G,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  відповідають визначенню для сполуки формули (I) або являють собою сіль чи N-оксид цих сполук. Оптимальні значення G, L,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  та m відповідають визначенню для сполуки формули (I).

У одному з оптимальних варіантів здійснення цього винаходу пропонується сполука формули (Ib):



де G,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I) або являють собою сіль чи N-оксид цих сполук. Оптимальні значення G, L,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  та m відповідають визначенню для сполуки формули (I).

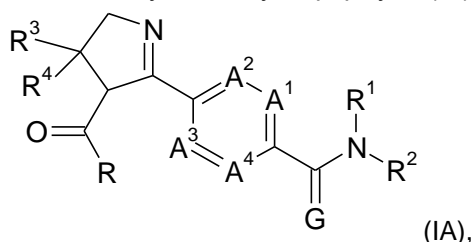
У одному з оптимальних варіантів здійснення цього винаходу пропонується сполука формули (Ic):



де  $G$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$  відповідають визначенню для сполуки формули (I) або являють собою сіль чи N-оксид цих сполук. Оптимальні значення  $G$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  та  $m$  відповідають визначенню для сполуки формули (I).

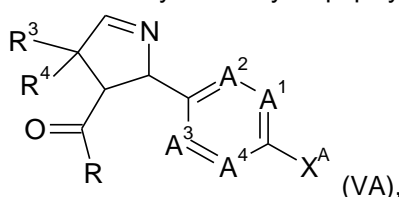
Певні проміжні сполуки є новими і таким чином становлять ще один варіант цього винаходу.

Однією групою нових проміжних сполук є сполуки формули (IA):



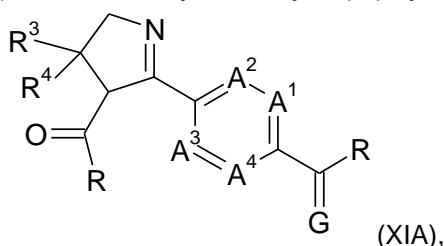
у якій  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $G$  означає кисень, а  $R$  означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси. Переваги щодо  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  ідентичні перевагам, вказаним для відповідних заміснювачів сполуки формули (I).

Наступною групою нових проміжних сполук є сполуки формули (VA):



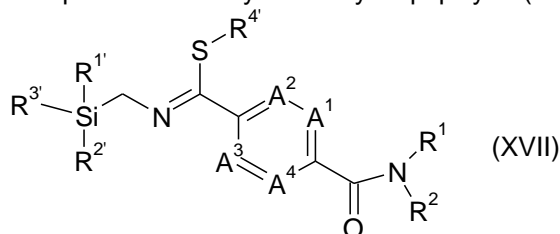
у якій  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I);  $R$  означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси; а  $X^A$  означає заміснювану групу, таку як атом галогену, оптимально бром або хлор, оптимальніше - бром. Переваги щодо  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  ідентичні перевагам, вказаним для відповідних заміснювачів сполуки формули (I).

Наступною групою нових проміжних сполук є сполуки формули (XIA):



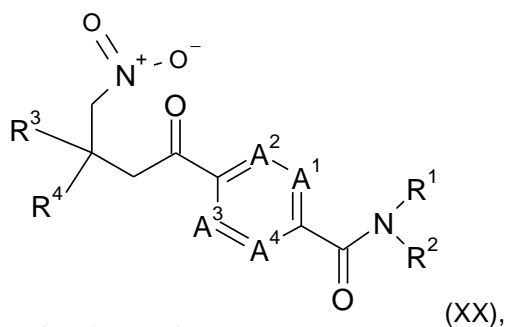
у якій  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), кожен  $R$  незалежно означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси;  $G$  означає кисень, а  $X^A$  означає заміснювану групу, таку як атом галогену, оптимально бром або хлор, оптимальніше - бром. Переваги щодо  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  ідентичні перевагам, вказаним для відповідних заміснювачів сполуки формули (I).

Наступною групою нових проміжних сполук є сполуки формули (XVII):



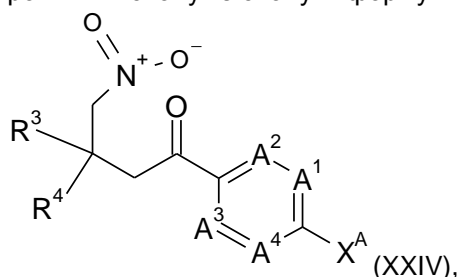
у якій  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  та  $R^2$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), кожен з  $R^1$ ,  $R^2$ , та  $R^3$ , незалежно - як варіант - означають заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл, оптимально  $C_1$ - $C_8$  алкіл,  $C_1$ - $C_8$  галоалкіл, феніл або феніл - як варіант - заміщений однією-п'ятьма групами, незалежно вибраними з галогену та  $C_1$ - $C_8$  алкілу;  $R^4$  - як варіант - означає заміщений феніл або заміщений алкіл, оптимально  $C_1$ - $C_8$  алкіл або  $C_1$ - $C_8$  галоалкіл. Переваги щодо  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  та  $R^2$  ідентичні перевагам, вказаним для відповідних заміснювачів сполуки формули (I).

Наступною групою нових проміжних сполук є сполуки формули (XX):



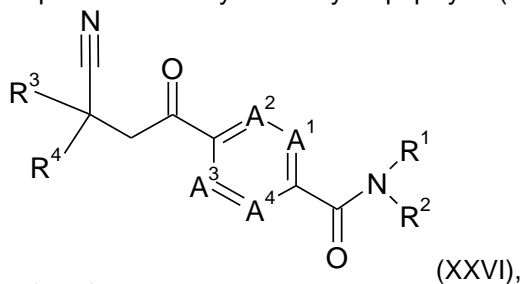
у якій  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I). Переваги щодо  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  ідентичні перевагам, вказаним для відповідних заміснювачів сполуки формули (I).

Наступною групою нових проміжних сполук є сполуки формули (XXIV):



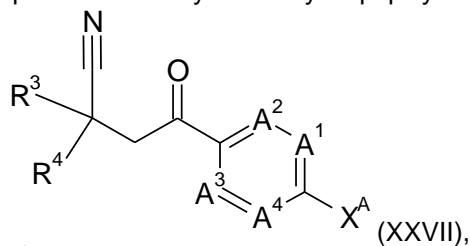
у якій  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а  $X^A$  означає заміщувану групу, таку як атом галогену, оптимально бром або хлор, оптимальніше — бром. Переваги щодо  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  ідентичні перевагам, вказаним для відповідних заміснювачів сполуки формули (I).

Наступною групою нових проміжних сполук є сполуки формули (XXVI):



де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I); переваги щодо  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  й  $R^4$  ідентичні перевагам, вказаним для відповідних заміснювачів сполуки формули (I).

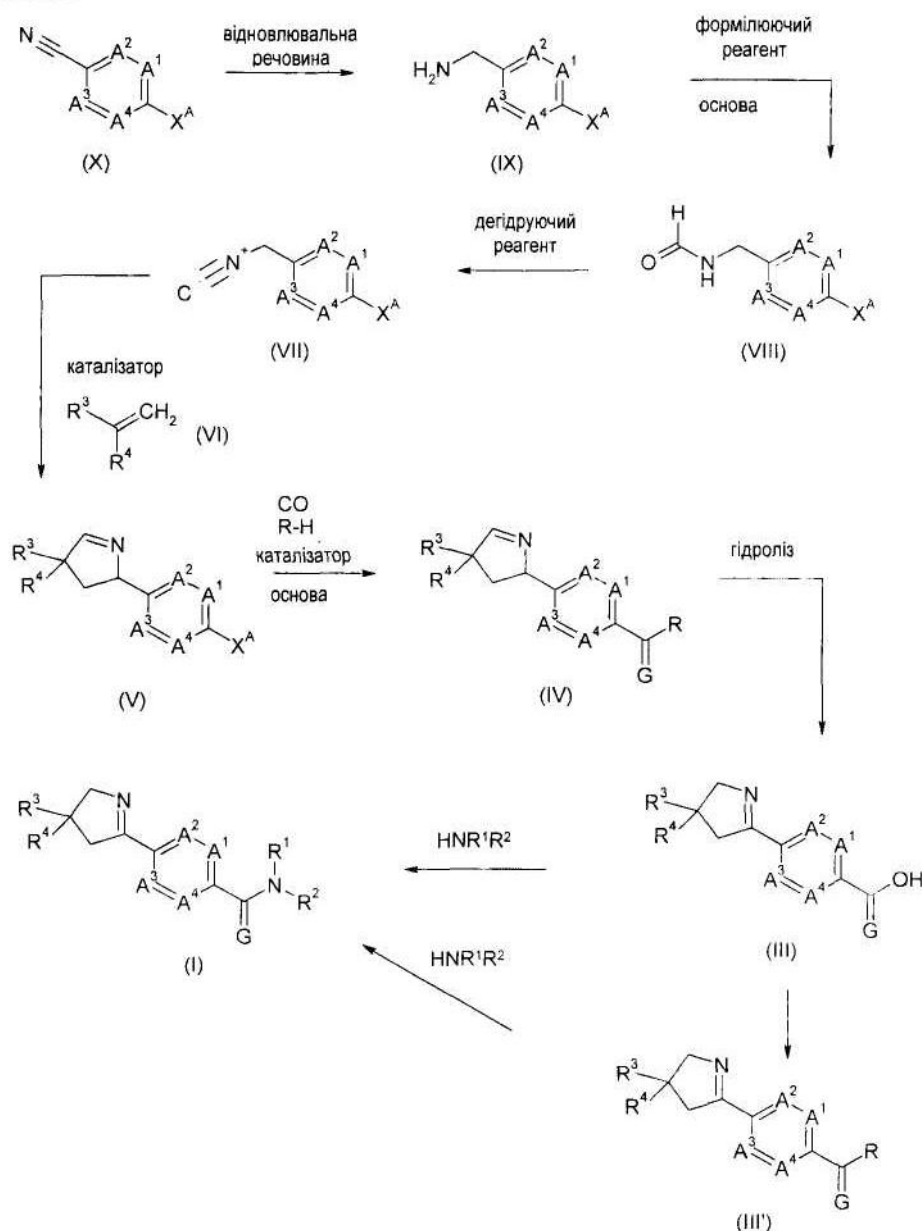
Наступною групою нових проміжних сполук є сполуки формули (XXVII):



у якій  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I); а  $X^A$  означає заміщувану групу, таку як атом галогену, оптимально бром або хлор, оптимальніше - бром. Переваги щодо  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  ідентичні перевагам, вказаним для відповідних заміснювачів сполуки формули (I).

Сполуки, що є предметом цього винаходу, можна отримати різними методами, наприклад так, як показано на схемі 1.

Схема 1



1) Амін формули (IX), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> та A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), а X<sup>A</sup> означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом броду, можна отримати шляхом реакції бензонітрилу формули (X), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> та A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), а X<sup>A</sup> означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом броду, з відновлювальною речовиною, наприклад, гідридом металу, таким як алюмогідрид літію, у розчиннику, наприклад апротонному розчиннику, такому як діетиловий ефір. Оптимально реакцію проводять у захисній атмосфері, такий як атмосфера аргону. Оптимально реакцію проводять при температурі від -20 °C до +100 °C, оптимальніше - від 0 °C до 80 °C, зокрема при 40 °C. Бензонітрили формули (X) доступні на ринку або можуть бути отримані за допомогою відомих фахівцю методів.

2) Формамід формули (VIII), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> та A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), а X<sup>A</sup> означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом броду, можна отримати шляхом реакції аміну формули (IX) згідно з визначенням у пункті (1), з формілюючим реагентом, таким як етилформіат, у розчиннику, наприклад надлишку формілюючого реагенту, у присутності основи, наприклад органічної основи, такої як триетиламін. Оптимально реакцію проводять при температурі від -20 °C до +100 °C, оптимальніше - від 20 °C до 90 °C, зокрема при температурі кипіння розчинника.

3) Ізоціанову сполуку формули (VII), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> та A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), а X<sup>A</sup> означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом броду,

можна отримати шляхом реакції формаміду формули (VIII), згідно з визначенням у пункті (2), з дегідруючим реагентом, наприклад хлоруючим реагентом, таким як оксихлорид фосфору, у розчиннику, наприклад апротонному розчиннику, такому як дихлорметан. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+50^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , зокрема за кімнатної температури.

4) Сполуку формули (V), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а  $X^A$  означає заміщувану групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, можна отримати шляхом реакції ізоціанової сполуки формули (VII), згідно з визначенням у пункті (3), з вініловою сполукою формули (VI), де  $R^3$  і  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), у присутності каталізатора, такого як оксид міді (I), у розчиннику, наприклад ароматичному розчиннику, такому як толуол. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+200^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше від  $50^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , зокрема, при  $110^{\circ}\text{C}$ . Вінілові сполуки формули (VI) описані в спеціальній літературі (наприклад, у публікації EP 1 731 512) або можуть бути отримані за допомогою відомих фахівцю методів.

5) Карбоновий ефір (IV), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень, а R означає  $C_1$ - $C_8$ алкокси, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (V), згідно з визначенням у пункті (4), з монооксидом вуглецю й спирту формули R-H, де R означає  $C_1$ - $C_8$ алкокси, наприклад етанол, у присутності каталізатора, такого як біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид ("Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>") або продукт приєднання дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен паладію(II) дихлорметан "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>"), у присутності основи, такої як піридин, триетиламін, 4-(диметиламіно)-піридин ("DMAP"), діізопропілетиламін (основа Хуніга) або ацетат натрію, та - як варіант - у присутності розчинника, наприклад полярного розчинника, такого як диметилформамід. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+200^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $50^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , зокрема при  $85^{\circ}\text{C}$ . Оптимально реакцію проводять при значеннях тиску від 1 до 200 бар, оптимальніше - від 2 до 10 бар, зокрема при тиску 6 бар.

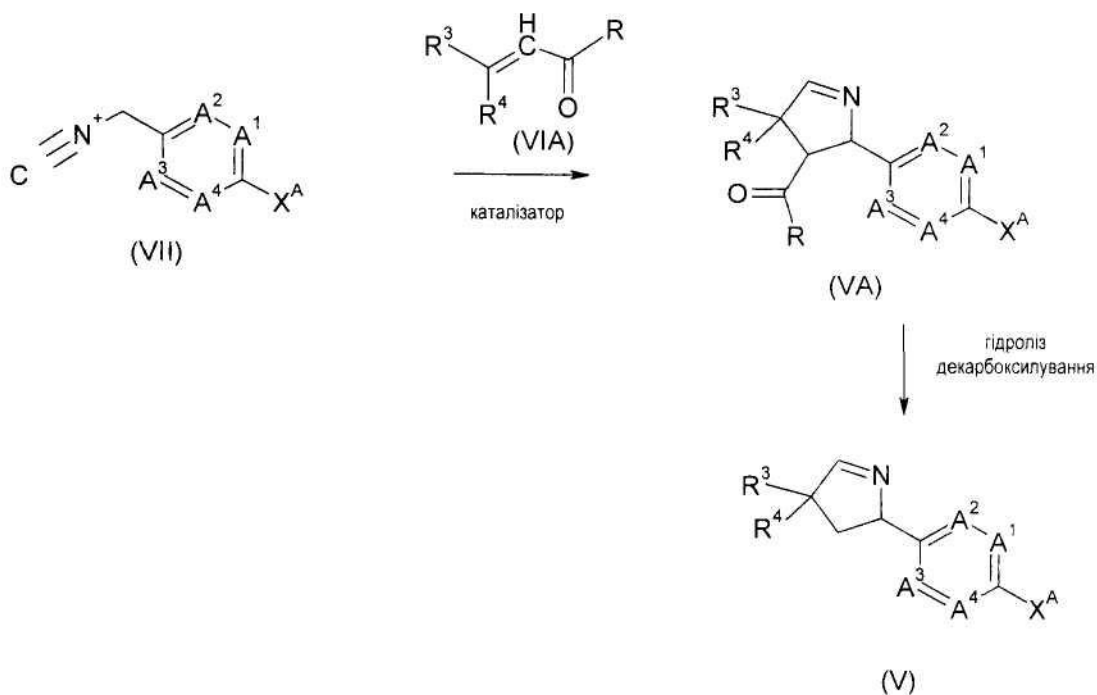
6) Карбонова кислота формули (III), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень, а R означає OH, можна отримати з карбонового ефіру формули (IV), згідно з визначенням у пункті (5), за стандартних умов, наприклад шляхом обробки гідроксидом лужного металу, таким як гідроксид натрію або гідроксид калію, у розчиннику, такому як етанол або тетрагідрофуран, у присутності води. Альтернативним способом є обробка ефіру кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним додаванням води. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+100^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ , зокрема при  $50^{\circ}\text{C}$ .

7) Галогенангідрид формули (III'), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень, а R означає Br, Cl або F, можна отримати з карбонової кислоти формули (III), згідно з визначенням у пункті (5) за стандартних умов, таких як обробка тіонілхлоридом або оксалілхлоридом, у розчиннику, такому як дихлорметан. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+100^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , зокрема за кімнатної температури.

8) Сполуку формули (I), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції карбонової кислоти формули (III) або галогенангідриду формули (III'), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, з аміном формули  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ , де  $R^1$  та  $R^2$  відповідають визначенню для сполуки формули (I). У випадку використання карбонової кислоти такі реакції зазвичай проводять у присутності зв'язуючого реагенту, такого як N,N'-дициклогексилкарбодіїмід ("DCC"), 1-етил-3-(3-діетиламіно-пропіл)карбодіїмід гідрохлорид ("EDC") або (біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфіновий хлорид ("BOP-Cl"), у присутності основи, а також - як варіант - у присутності нуклеофільного каталізатора. Оптимально такі реакції проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+200^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $50^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , зокрема при  $100^{\circ}\text{C}$ . У випадку використання галогенангідриду такі реакції зазвичай проводять у присутності основи, а також - як варіант - у присутності нуклеофільного каталізатора. У випадку використання галогенангідриду реакцію можна також проводити у двофазному середовищі, яке містить органічний розчинник, оптимально етилацетат, і водний розчинник, оптимально розчин бікарбонату натрію. Оптимально такі реакції проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+50^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , зокрема за кімнатної температури. Придатні нуклеофільні каталізатори включають гідроксibenзотріазол ("HOBt"). Придатні розчинники включають диметилацетамід, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксіетан, етилацетат і толуол. Аміни формули (II) описані в спеціальній літературі (наприклад, у публікації WO 2007/080131) або можуть бути отримані за допомогою відомих фахівцю методів.

- 9) Сполуку формули (I), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає сірку, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (III), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень або сполуку формули (III"), де R означає Br, Cl або F, чи сполуки формули (XI), де R означає алкокси  $C_1-C_8$  (див. схему 2), з тіонуючим агентом, таким як реагент Лоуссона, або пентасульфідом фосфору, до реакції з аміном формули  $HNR^1R^2$ , згідно з визначенням у пункті (8).

Схема 1а

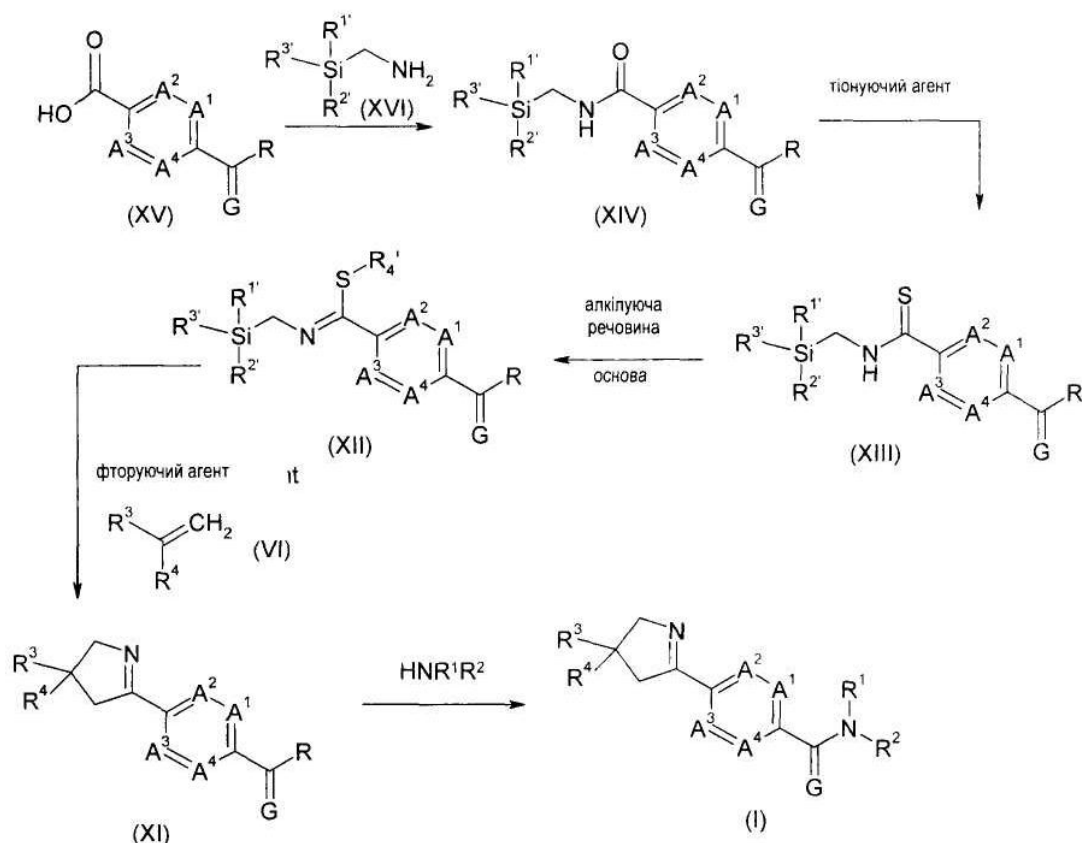


10

- 9a) Як варіант, сполуку формули (V), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а  $X^A$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, можна отримати шляхом обробки сполуки формули (VA), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а R означає  $C_1-C_6$  алкокси в гідролітичних умовах з наступним декарбоксилюванням проміжного продукту кислоти. Такими умовами є, наприклад, обробка гідроксидом лужного металу, таким як гідроксид натрію або гідроксид калію, у розчиннику, такому як етанол або тетрагідрофуран, у присутності води. Альтернативним способом є обробка ефіру кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним додаванням води. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^\circ\text{C}$  до  $+100^\circ\text{C}$ , оптимальніше - від  $20^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$ , зокрема при  $50^\circ\text{C}$ .

- 9b) Сполуку формули (VA), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а  $X^A$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, можна отримати шляхом реакції ізоціанової сполуки формули (VII), згідно з визначенням у пункті (3), з вініловою сполукою формули (VIA), де  $R^3$  і  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а R означає  $C_1-C_6$  алкокси, у присутності каталізатора, такого як оксид міді (I), у розчиннику, наприклад ароматичному розчиннику, такому як толуол. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^\circ\text{C}$  до  $+200^\circ\text{C}$ , оптимальніше - від  $50^\circ\text{C}$  до  $150^\circ\text{C}$ , зокрема при  $110^\circ\text{C}$ . Вінілові сполуки формули (VIA) описані в спеціальній літературі (наприклад, J. Org. Chem. (2003), 68(15), 5925-5929) або можуть бути отримані за допомогою відомих фахівцю методів.

Схема 2



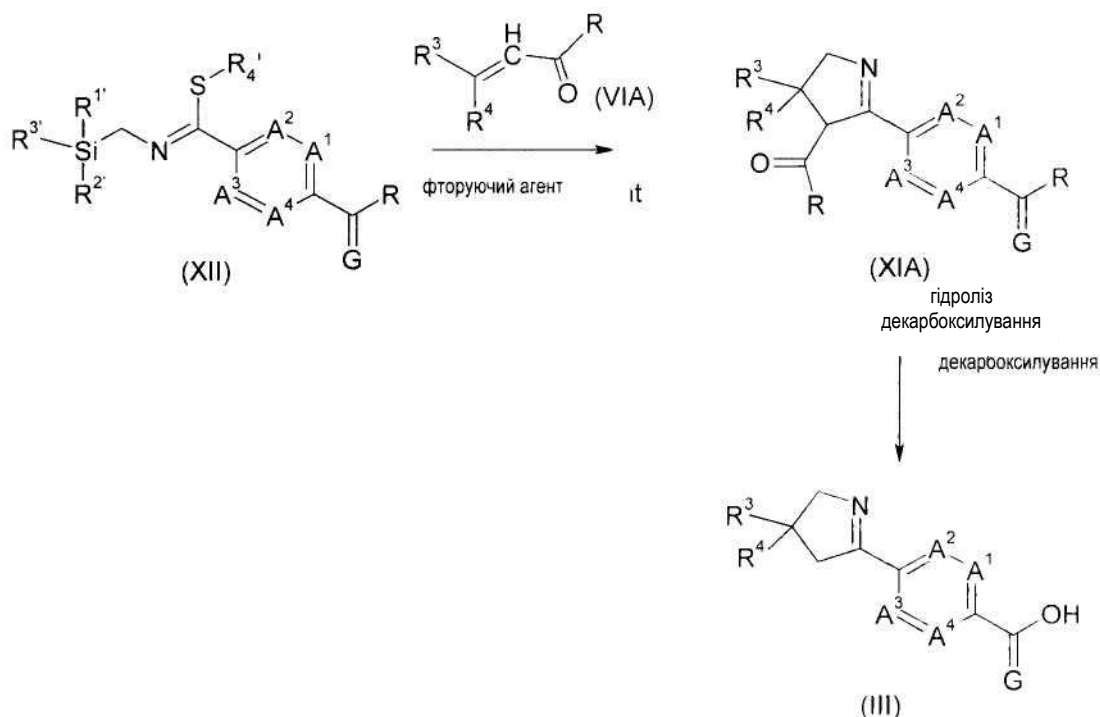
- 5 10) Сполуку формули (XIV), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), R означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, та R<sup>3</sup>, означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл, а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції карбонової кислоти формули (XV), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), а R означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, з аміном (XVI), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, та R<sup>3</sup>, означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл. Такі реакції зазвичай проводять у присутності зв'язуючого реагенту, такого як N,N'-дициклогексилкарбодіімід ("DCC"), 1-етил-3-(3-діетиламіно-пропіл)карбодіімід гідрохлорид ("EDC") або біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфіновий хлорид ("BOP-Cl"), у присутності основи, а також - як варіант - у присутності нуклеофільного каталізатора. Оптимально такі реакції проводять при температурі від -20 °C до +200 °C, оптимальніше - від 50 °C до 150 °C, зокрема при 100 °C. Придатні нуклеофільні каталізатори включають гідроксibenзотріазол ("HOBT"). Придатні розчинники включають диметилацетамід, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксіетан, етилацетат і толуол. Аміни формули (VI) та карбонові кислоти формули (XV) описані в спеціальній літературі або можуть бути отримані за допомогою відомих фахівцю методів.
- 10 11) Сполуку формули (XIII), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), R означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, та R<sup>3</sup>, означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл, а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XIV), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), R означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, та R<sup>3</sup>, означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл, а G означає кисень, з тіонуючим агентом, таким як реагент Лоуссона, або пентасульфід фосфору, в розчиннику, наприклад ароматичному розчиннику, такому як толуол. Оптимально реакцію проводять при температурі від -20 °C до +200 °C, оптимальніше - від 50 °C до 150 °C, зокрема при 110 °C.
- 15 12) Сполуку формули (XII), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), R означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, та R<sup>3</sup>, означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл, R<sup>4</sup>, означає - як варіант - заміщений алкіл, а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XIII), де A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I), R означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, та R<sup>3</sup>, означають - як

варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл, а G означає кисень, з алкілюючою речовиною  $R^4-X$ , де X означає заміщувану групу, наприклад атом галогену, такий як атом йоду, та основою, такою як карбонат натрію або карбонат калію, в розчиннику, такому як ацетонітрил. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+100^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , зокрема за кімнатної температури.

13) Сполуку формули (XI), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень, а R означає  $C_1-C_6$ алкокси, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XII), де  $A^1, A^2, A^3, A^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), R означає  $C_1-C_6$ алкокси,  $R^1, R^2$  та  $R^3$  означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл,  $R^4$  означає - як варіант - заміщений алкіл, а G означає кисень, з вініловою сполукою формули (VI), де  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), у присутності фторуючого агента, такого як фторид калію або фторид тетрабутиламонію, у розчиннику, наприклад THF. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+500^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , зокрема за кімнатної температури. Вінілові сполуки формули (VI) описані в спеціальній літературі (наприклад, у публікації EP 1 731 512), або можуть бути отримані за допомогою відомих фахівцю методів.

14) Сполуку формули (I), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції карбонової кислоти формули (III) або галогенангідриду формули (III'), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень, а R означає Br, Cl або F (які можна отримати зі сполуки формули (XI), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень, а R означає  $C_1-C_6$ алкокси), з аміном формули  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ , де  $R^1$  та  $R^2$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), за умов, описаних у пункті (8).

Схема 2а

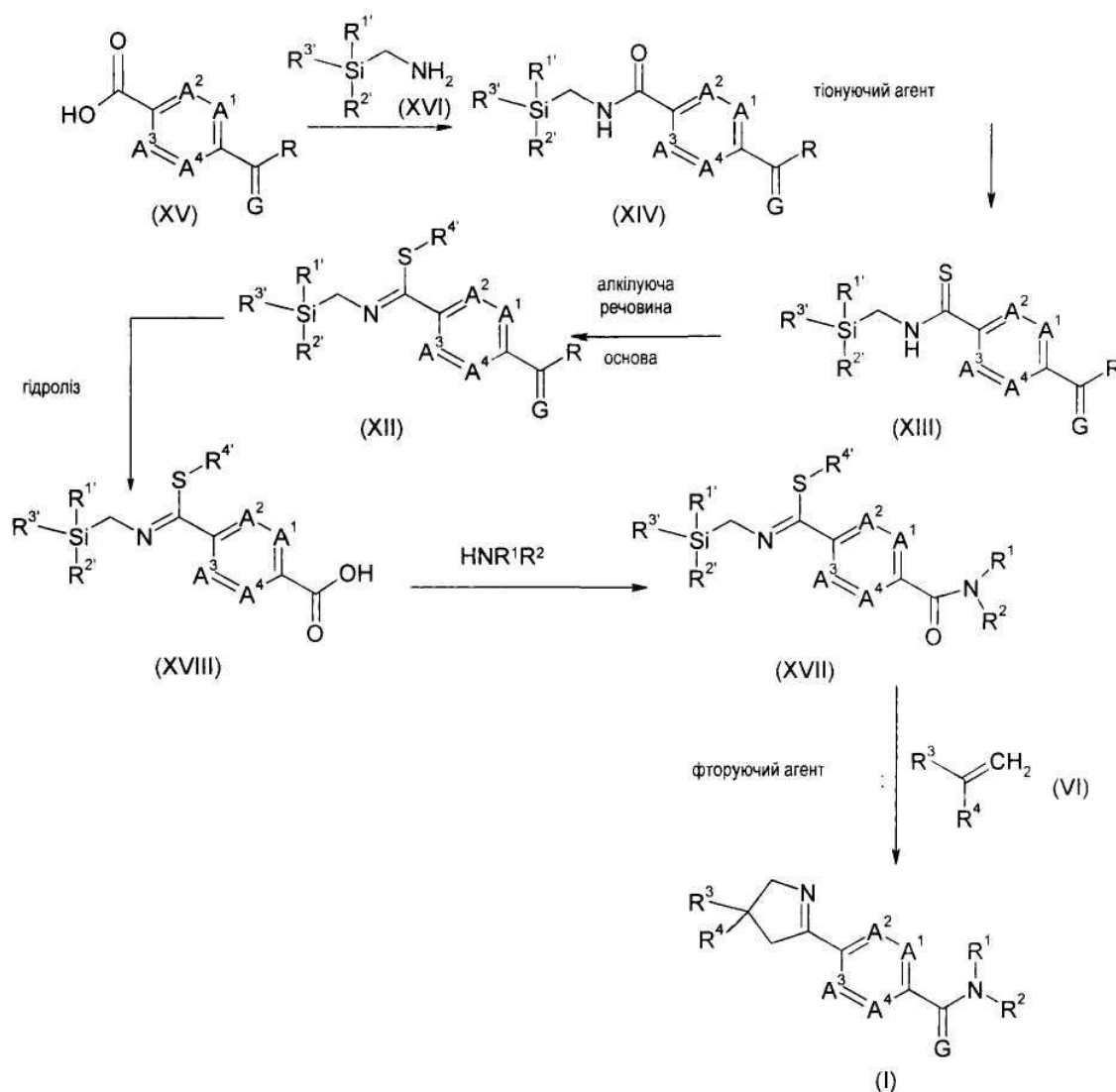


14a) Як варіант, сполуку формули (III), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, можна отримати шляхом обробки сполуки формули (XIA), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а R означає  $C_1-C_6$ алкокси, у гідролітичних умовах з наступним декарбоксилюванням. Такими умовами є, наприклад, обробка гідроксидом лужного металу, таким як гідроксид натрію або гідроксид калію, у розчиннику, такому як етанол або тетрагідрофуран, у присутності води. Альтернативним способом є обробка ефіру кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним додаванням води. Оптимально реакцію

проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+100^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ , зокрема при  $50^{\circ}\text{C}$ .

14b) Сполуку формули (XIA), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а R означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XII), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), R означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл,  $R^4$  означає - як варіант - заміщений алкіл, а G означає кисень, з вініловою сполукою формули (VIA), де  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а R означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси, у присутності фторуючого агента, такого як фторид калію або фторид тетрабутиламонію, наприклад THF. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+500^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , зокрема за кімнатної температури. Вінілові сполуки формули (VIA) описані в спеціальній літературі (наприклад, J. Org. Chem. (2003), 68(15), 5925-5929) або можуть бути отримані за допомогою відомих фахівцю методів.

Схема 3



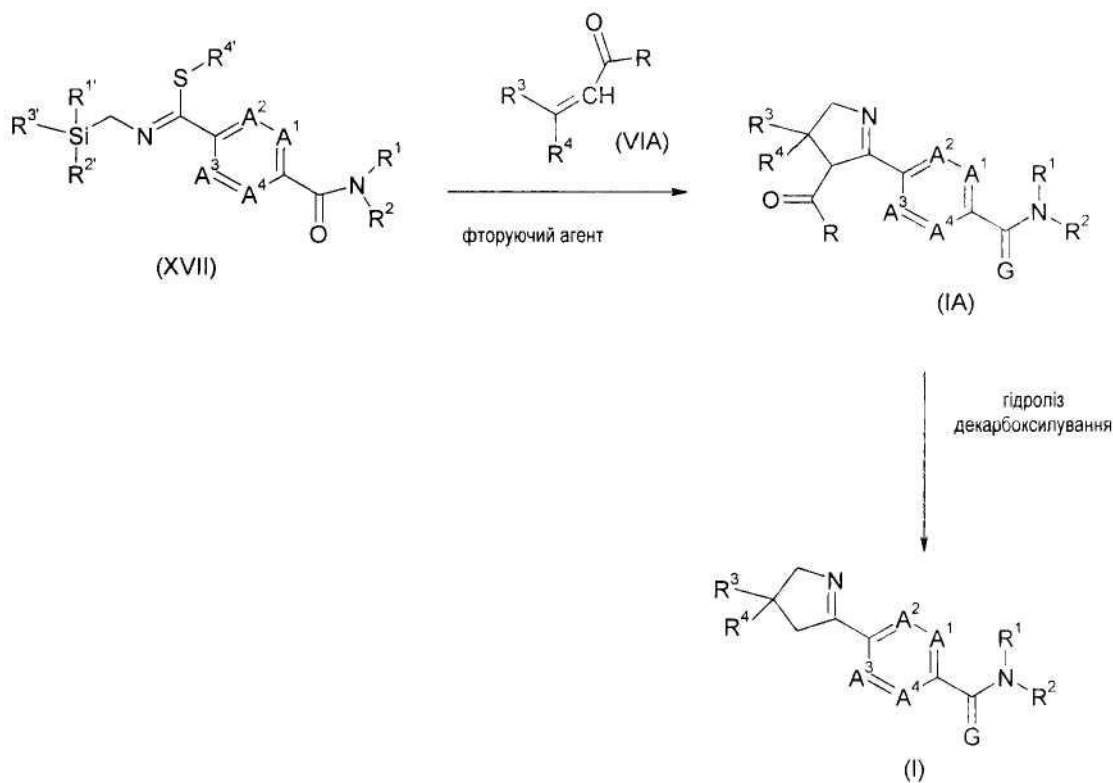
15) Карбонові кислоти формули (XVIII), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл,  $R^4$  означає - як варіант - заміщений алкіл, а G означає кисень, можуть бути отримані з ефірів формули (XII), де R означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси. Фахівцям у цій галузі відомо, що існує багато методів гідролізу таких ефірів залежно від характеристик алкокси-групи. Одним з широко застосовуваних методів для досягнення такого перетворення є обробка ефіру гідроксидом лужного металу, таким як гідроксид натрію або гідроксид літію, у розчиннику, такому як етанол або тетрагідрофуран, у присутності води. Іншим способом є обробка ефіру кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним

додаванням води. Реакцію проводять при температурі від 0 °С до 150 °С, оптимально - від 15 °С до 100 °С, зокрема при 50 °С.

16) Сполуку формули (XVII), де  $A^1, A^2, A^3, A^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $R^1, R^2$  та  $R^3$  означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл,  $R^4$  означає - як варіант - заміщений алкіл, а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції кислот формули (XVIII), де  $A^1, A^2, A^3, A^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $R^1, R^2$  та  $R^3$  означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл,  $R^4$  означає - як варіант - заміщений алкіл, а G означає кисень, з аміном формули  $HNR^1R^2$ , де  $R^1$  та  $R^2$  відповідають визначенню для сполуки формули (I) в умовах, описаних у пункті (8).

17) Сполуку формули (I), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XVII), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень,  $R^1, R^2$  та  $R^3$  означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл, а  $R^4$  означає - як варіант - заміщений алкіл, з вініловою сполукою формули (VI), де  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), у присутності реагенту фтору, такого як фторид калію або фторид тетрабутиламонію, наприклад THF, в умовах, описаних у пункті (13).

Схема 3а

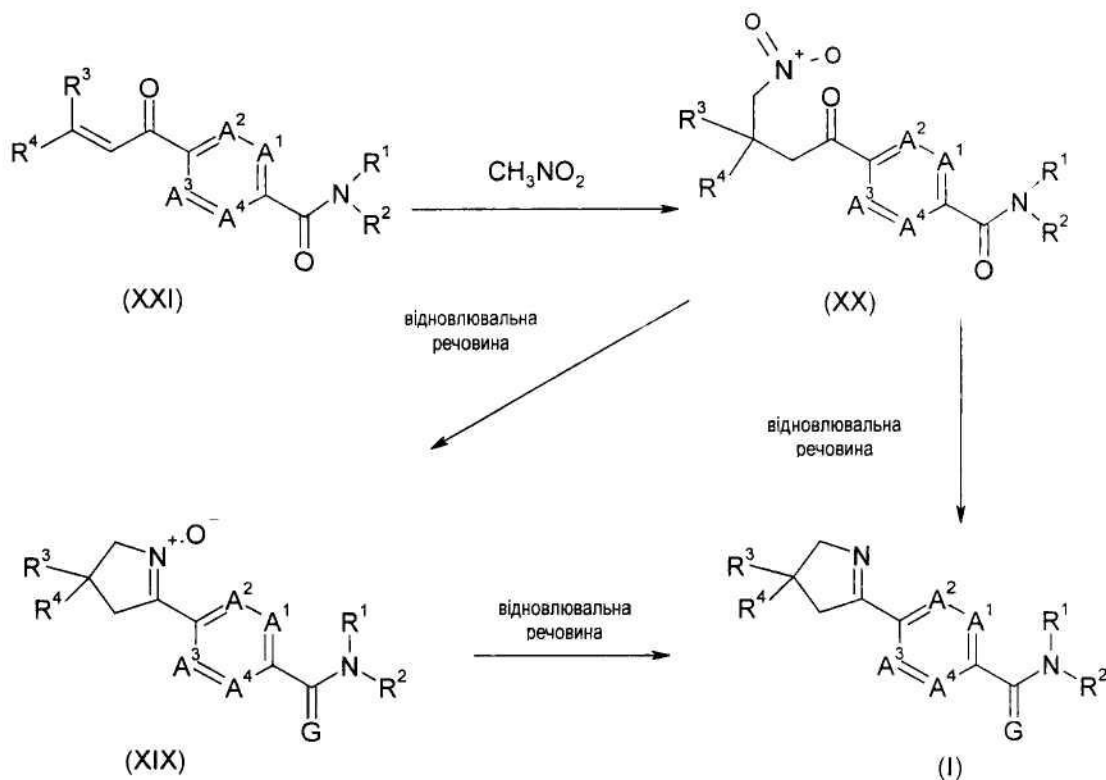


17a) Як варіант, сполуку формули (I), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають наданому тут визначенню, а G означає кисень, можна отримати шляхом обробки сполуки формули (IA), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень, а R означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси, у гідролітичних умовах з наступним декарбоксилюванням. Такими умовами є, наприклад, обробка гідроксидом лужного металу, таким як гідроксид натрію або гідроксид калію, у розчиннику, такому як етанол або тетрагідрофуран, у присутності води. Альтернативним способом є обробка ефіру кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним додаванням води. Оптимально реакцію проводять при температурі від -20 °С до +100 °С, оптимальніше - від 20 °С до 80 °С, зокрема при 50 °С.

17b) Сполуку формули (IA), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), G означає кисень, а R означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XVII), де  $A^1, A^2, A^3, A^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $R^1, R^2$  та  $R^3$  означають - як варіант - заміщений алкіл або - як варіант - заміщений феніл,  $R^4$  означає - як варіант - заміщений алкіл, а G означає кисень, з вініловою сполукою формули

- (VIA), де  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а R означає  $C_1$ - $C_6$ алкокси, у присутності фторуючого агенту, такого як фторид калію або фторид тетрабутиламонію, наприклад THF. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $+500\text{ }^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , зокрема за кімнатної температури. Вінілові сполуки формули (VIA) описані в спеціальній літературі (наприклад, у J. Org. Chem. (2003), 68(15), 5925-5929) або можуть бути отримані за допомогою відомих фахівцю методів.

Схема 4



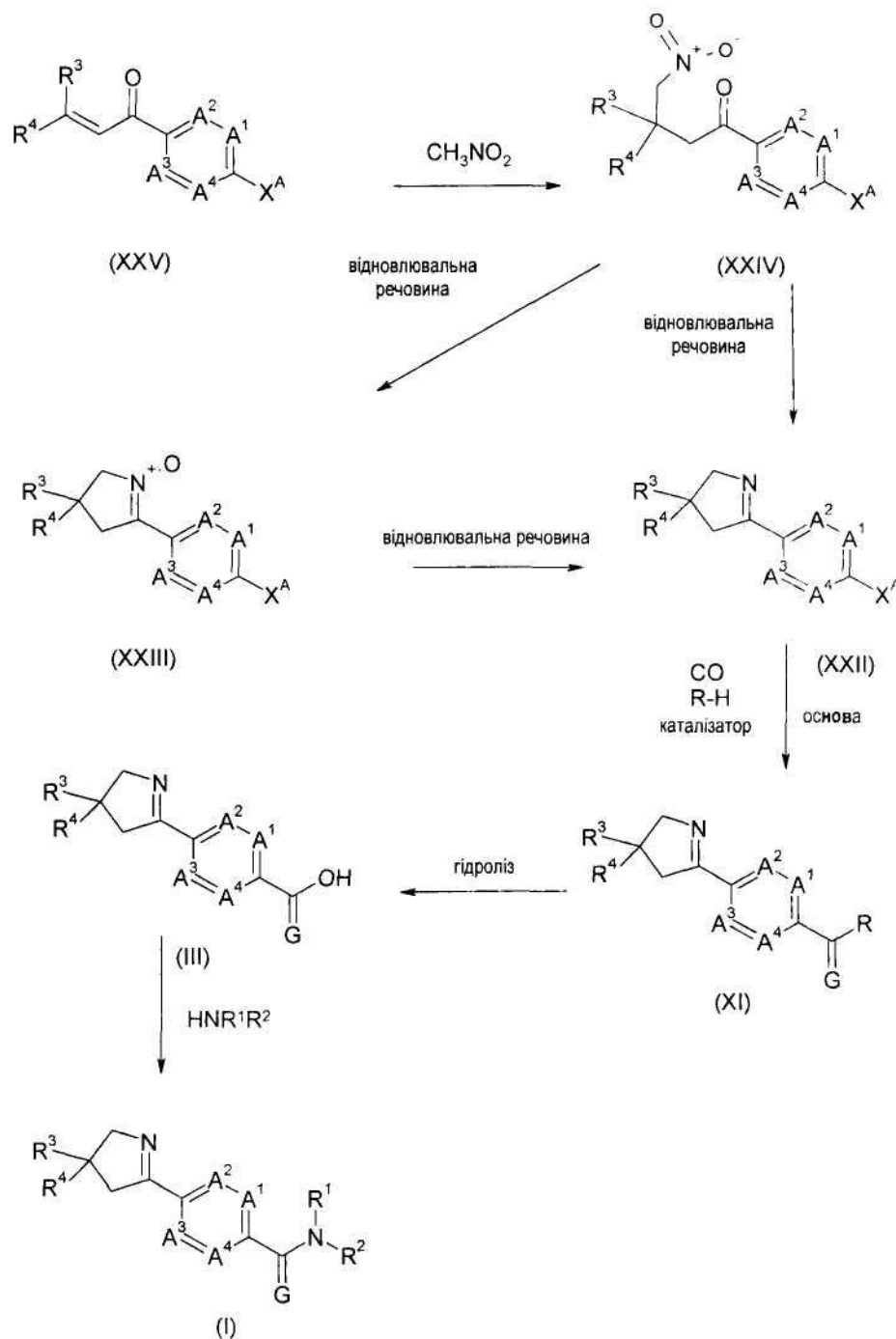
- 18) Сполуку формули (I), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають даному тут визначенню, а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XX), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, з відновлювальною речовиною, такою як  $\text{Zn}/\text{HCl}$ , у розчиннику, наприклад воді або DMF, чи їх суміші. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $+500\text{ }^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , зокрема при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

- 19) Сполуку формули (XX), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XXI), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень (який можна приготувати у відповідності з методами, описаними в публікації WO 2009/080250), з нітрометаном у присутності основи, такої як  $\text{NaOH}$ , у розчиннику, наприклад воді або DMF, чи їх суміші. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $+500\text{ }^{\circ}\text{C}$ , оптимальніше - від  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , зокрема за кімнатної температури.

- 20) Як варіант, сполуку формули (I), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають даному тут визначенню, а G означає кисень, як показано на схемі 4, можна отримати зі сполуки формули (XX), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, через проміжну сполуку (XIX), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, наприклад в умовах реакції, описаних у пункті (18).

- Репрезентативні експериментальні умови для цієї трансформації також описані у виданні Tetrahedron Letters 2003, 44, 3701-3703.

Схема 5



5 21) Сполуку формули (III), де  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{A}^4$ ,  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а  $\text{G}$  означає кисень, можна отримати зі сполуки формули (XI), де  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{A}^4$ ,  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $\text{G}$  означає кисень, а  $\text{R}$  означає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси в умовах, описаних у пункті (6).

10 22) Сполуку формули (XI), де  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{A}^4$ ,  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $\text{G}$  означає кисень, а  $\text{R}$  означає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси, можна отримати зі сполуки формули (XXII), де  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{A}^4$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $\text{X}^{\text{A}}$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а  $\text{G}$  означає кисень, як описано в пункті (5).

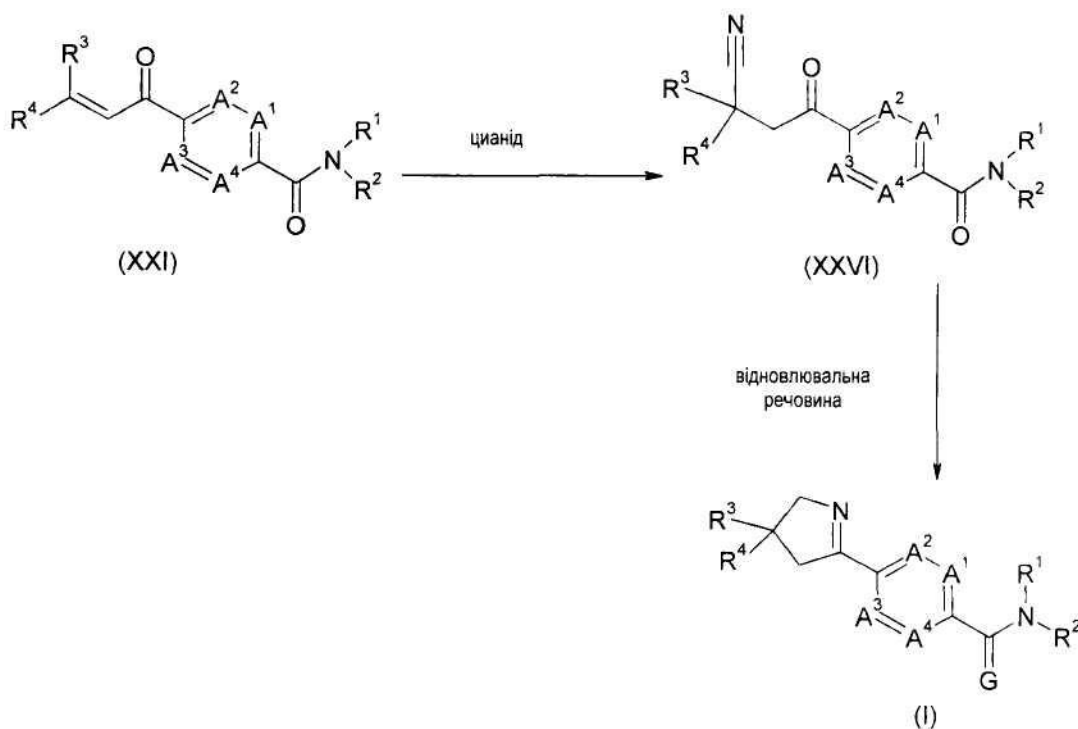
15 23) Сполуку формули (XXII), де  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{A}^4$ ,  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $\text{X}^{\text{A}}$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а  $\text{G}$  означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XXIV), де  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{A}^4$ ,  $\text{R}^3$  та

$R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувану групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень, як описано в пункті (18).

24) Як варіант, сполуку формули (XXII), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувану групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень, як показано на схемі 5, можна приготувати зі сполуки формули (XXIV), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувану групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень через проміжну сполуку (XIII), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувану групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень, наприклад в умовах реакції, описаної в пункті (18).

25) Сполуку формули (XXIV), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувану групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XXV), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувану групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень (який можна приготувати у відповідності з методами, описаними в публікації WO 2009/080250) в умовах, описаних у пункті (19).

Схема 6

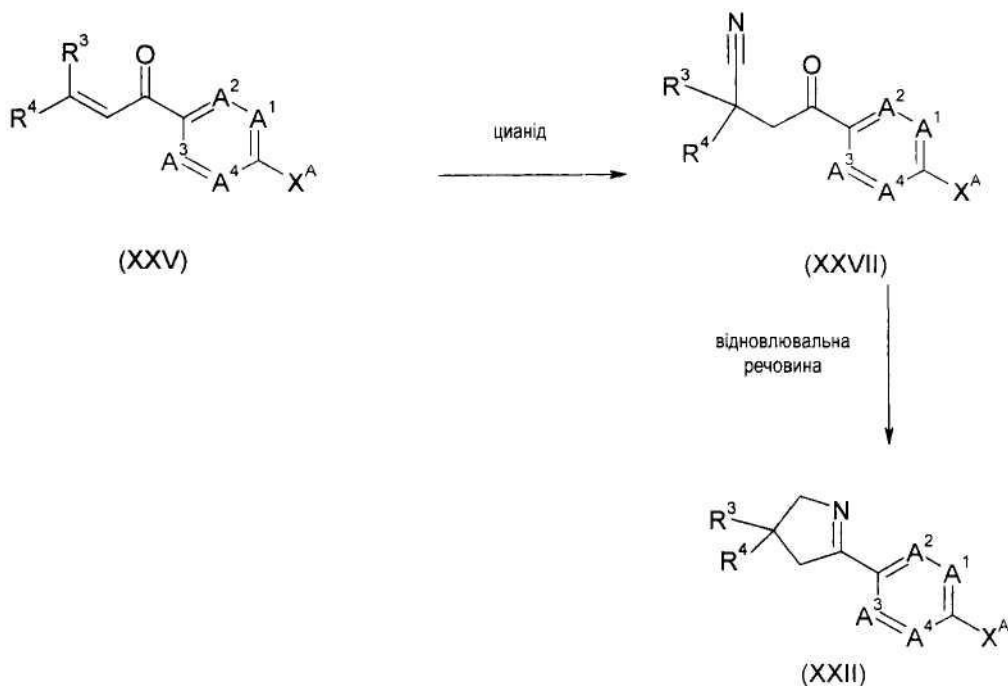


26) Як варіант, сполуку формули (I), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XXVI), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, з відновлювальною речовиною, такою як Ni Ренея/ $H_2$ , у розчиннику, наприклад метанолі або етанолі. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^\circ C$  до  $+500^\circ C$ , оптимальніше від  $0^\circ C$  до  $100^\circ C$ . Репрезентативні експериментальні умови для цієї трансформації описані авторами Allen, C.F.H. та Wilson, C.V. у виданні Org Synth. (1947), 27.

27) Сполуку формули (XXVI), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XXI), де  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I), а G означає кисень (який можна приготувати у відповідності з методами, описаними в публікації WO 2009/080250), з джерелом ціаніду, таким як ціанід натрію, ціанід калію, ціанід триметилсилілу, ацетонціангідрин або ціанід діетилалюмінію, у розчиннику, наприклад толуолі, тетрагідрофурані, ацетоні, оцтовій кислоті, етанолі або воді, чи їх суміші. Оптимально реакцію проводять при температурі від  $-20^\circ C$  до  $+500^\circ C$ , оптимальніше - від  $0^\circ C$  до  $100^\circ C$ , зокрема за

кімнатної температури. Репрезентативні експериментальні умови для цієї трансформації описані у виданні Tetrahedron, 64(17), 3642-3654; 2008.

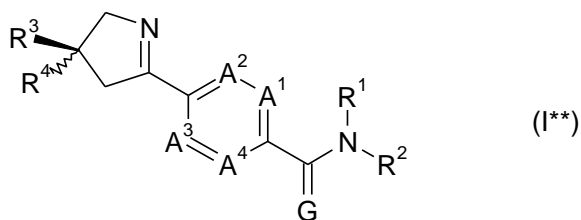
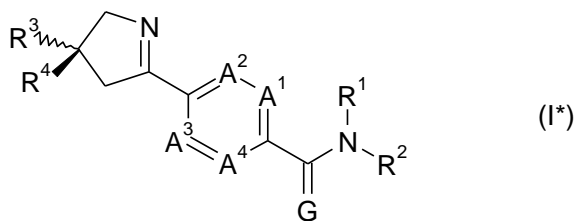
Схема 7



5

28) Сполуку формули (XXII), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XXVII), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень (який можна отримати у відповідності з методами, описаними в публікації WO 2009/080250) в умовах, описаних у пункті (26).

29) Сполуку формули (XXVII), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень, можна отримати шляхом реакції сполуки формули (XXV), де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I),  $X^A$  означає заміщувальну групу, наприклад атом галогену, такий як атом бром, а G означає кисень в умовах, описаних у пункті (27). Сполуки формули (I) включають хіральний центр і, відповідно, можуть існувати як енантіомери формули Сполуки формули (I) містять хіральний центр, який породжує енантіомери формул (I\*) та (I\*\*).



Збагачені енантіомерами суміші сполук формули (I\*) або (I\*\*) можна отримати, наприклад, згідно зі схемами 4 або 5 шляхом утворення проміжної сполуки XX або XXIV через асиметричне

приєднання за Міхаелем; приклади див. у виданні J. Org. Chem. 2008, 73, 3475-3480 та вказаних там посиланнях. Як варіант, такі збагачені енантіомерами суміші можна приготувати за схемою 6 або 7 шляхом стереоселективного додавання ціаніду, див., наприклад, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6072-6073.

5 Сполука формули (I) може бути сумішшю сполук I\* та I\*\* у будь-якому співвідношенні, наприклад з молярним співвідношенням від 1:99 до 99:1, наприклад від 10:1 до 1:10, наприклад з базовим молярним співвідношенням 50:50.

Наприклад, у збагаченій енантіомерами суміші формули I\*\* молярна пропорція сполуки I\*\* порівняно з загальною кількістю обох енантіомерів перевищує 50 %, зокрема становить  
10 принаймні 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 або принаймні 99 %. Аналогічним чином, у збагаченій енантіомерами суміші формули I\*\* молярна пропорція сполуки формули I\* порівняно з загальною кількістю обох енантіомерів перевищує 50 %, зокрема становить принаймні 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 або принаймні 99 %.

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

25 Сполуки, що є предметом цього винаходу, можуть використовуватися, наприклад, для газонів, декоративних насаджень, таких як квіти, кущі, широколисті дерева або вічнозелені дерева, наприклад хвойні, а також для щеплення дерев, боротьби зі шкідниками і т. п.

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

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

атаки шкідника. Сполуки формули (I) переважно використовуються проти комах та акарид. Описані в цьому винаході сполуки можуть також використовуватися для боротьби з комахами, стійкими до відомих інсектицидних речовин.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пилоподібні порошки (ПП) можна приготувати шляхом змішування сполуки формули (I) з одним або більше твердих розріджувачів (наприклад, природні глини, каолін, пірофіліт, бентоніт, глинозем, монтморилоніт, діатоміт, крейда, діатомова земля, фосфати кальцію,

карбонати кальцію й магнію, сірка, вапняк, тонкі порошки, тальк та інші органічні та неорганічні тверді носії) та механічного розтирання суміші до отримання тонкоподрібненого порошку.

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

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

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

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

Концентрати, що емульгуються (КЕ), або емульсії масло (олія) у воді (ЕВ) можна приготувати шляхом розчинення сполуки формули (I) в органічному розчиннику (що, як варіант, містить один або більше змочуючих агентів, один або більше емульгуючих агентів або суміш згаданих агентів). Придатні до використання у КЕ органічні розчинники включають ароматичні вуглеводні (такі як алкілбензоли або алкілнафталіни, представлені торговими марками SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 та SOLVESSO 200; SOLVESSO є зареєстрованою торговою маркою), кетони (такі як циклогексанон або метилциклогексанон) і спирти (такі як бензиловий спирт, фурфуріловий спирт або бутанол), N-алкілпірролідони (такі як N-метилпірролідон або N-октилпірролідон), диметиламід або жирні кислоти (такі як C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> диметиламід жирної кислоти) або хлоровані вуглеводні. При додаванні води продукт КЕ може спонтанно емульгуватися для утворення емульсії зі значною стійкістю, щоб забезпечити нанесення аерозолі за допомогою відповідного обладнання. Приготування ЕВ включає отримання сполуки формули (I) або у вигляді рідини (якщо це не рідина кімнатної температури, її можна розтопити при помірній температурі, зазвичай нижче 70 °C), або у розчині (шляхом її розчинення у придатному розчиннику), а потім емульгування отриманої рідини або розчину у воді, яка містить одну або більше ПАР, в умовах високого градієнта швидкості зсуву, для утворення емульсії. Придатні для застосування в ЕВ розчинники включають рослинні олії, хлоровані вуглеводні (такі як хлорбензоли), ароматичні розчинники (такі як алкілбензоли або алкілнафталіни) та інші належні органічні розчинники з низькою розчинністю у воді.

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

воді, залишаючись у вигляді мікроемульсії або утворюючи традиційну емульсію типу "масло (олія) у воді".

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

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

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

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

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

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

Змочуючі агенти, диспергуючі агенти та емульгуючі агенти можуть бути поверхнево-активними ПАР катіонного, аніонного, амфотерного або неіоногенного типу.

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

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

Придатні ПАР амфотерного типу включають бетаїни, пропіонати та гліцинати.

Придатні ПАР неіоногенного типу включають продукти конденсації алкіленоксидів, таких як окис етилену, окис пропілену, окис бутілену та їх суміші з жирними спиртами (такими як олеїловий або цетиловий спирт) або з алкілфенолами (такими як октилфенол, нонілфенол та октилкрезол); неповні ефіри, отримувані з жирних кислот з довгими ланцюгами та безводних

гекситів; продукти конденсації вказаних неповних ефірів з оксидом етилену; блок-полімери (що містять окис етилену й окис пропілену); алканоламіди; прості ефіри (наприклад, ефіри жирних кислот поліетилєнглїколю); амінооксиди (наприклад, лаурил диметил амін оксид); та лецитини.

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

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

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

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

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

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

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

Сполука формули (I) може бути єдиною діючою речовиною композиції або, де це необхідно, може примішуватися до однієї або більше додаткових діючих речовин, таких як пестицид, фунгіцид, синергіст, гербіцид або регулятор росту рослин. Додаткова діюча речовина може мати композицію, яка проявляє ширший спектр активності або підвищену стійкість у місцях нанесення; спільно діяти або доповнювати дію (наприклад, шляхом збільшення швидкості впливу або подолання відштовхувальної здатності) сполуки формули (I); або сприяти у подоланні або запобіганні розвитку стійкості до окремих компонентів. Конкретна додаткова діюча речовина буде залежати від цільового використання композиції. Прикладами придатних пестицидів є:

а) піретроїди, такі як перметрин, циперметрин, фенвалерат, есфенвалерат, дельтаметрин, цигалотрин (особливо лямбда-цигалотрин, гама-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) органічні фосфати, зокрема профенофос, сульпрофос, ацефат, метилпаратіон, азінфос-метил, диметон-s-метил, гептенофос, тіометон, фенамифос, монокротофос, профенофос, триазофос, метамідофос, диметоат, фосфамідон, малатіон, хлорпірифос, фозалон, тербуфос, фенсульфотіон, фонофос, форат, фоксим, піриміфос-метил, піриміфос-етил, фенітротіон, фостіазат або діазінон;

в) карбамати (у тому числі арилкарбамати), такі як пірімікарб, триазамат, клоетокарб, карбофуран, фураціокарб, етнофенкарб, альдикарб, тіофурокс, карбосульфат, бендіокарб, фенобукарб, пропоксур, метоміл або оксаміл);

г) бензоілсечовини, такі як дифлубензурон, трифлумурон, гексафлумурон, флуфеноксурон або хлорфлуазурон;

д) оловоорганічні сполуки, такі як цигексатин, фенбутатиноксид або азоциклотин;

е) піразоли, такі як тебуфенпірад і фенпіроксимат;

є) макроліди, такі як авермектини або мілбеміцини, наприклад абабектин, емабектин, бензоат, івермектин, мілбеміцин, спіносад, азадірахтін або спінеторам;

ж) гормони або феромони;

з) хлорорганічні сполуки, такі як ендосульфат (зокрема альфа-ендосульфат), гексахлорбензол, ДДТ, хлордан або диельдрин;

и) амідини, такі як хлордимеформ або амітраз;

і) фумігантні речовини, такі як хлорпікрин, дихлорпропан, метилбромід або метам;

ї) неонікотиноїдні сполуки, такі як імідаклоприд, тіаклоприд, ацетаміприд, нітенпірам, динотефуран, тіаметоксам, клотіанідин, нітіазин або флонікамід;

й) діацилгідразини, такі як тебуфенозид, хромафенозид або метоксіфенозид;

к) дифенілові ефіри, такі як діофенолан або пірипроксифен;

л) індоксакарб;

м) хлорфенапір;

н) піметрозин;

о) спіротетрамат, спіродиклофен або спіромезифен;

п) діаміди, такі як флубендіамід, хлорантраніліпрол або ціантраніліпрол;

р) сульфоксафлор;

с) метафлумізон;

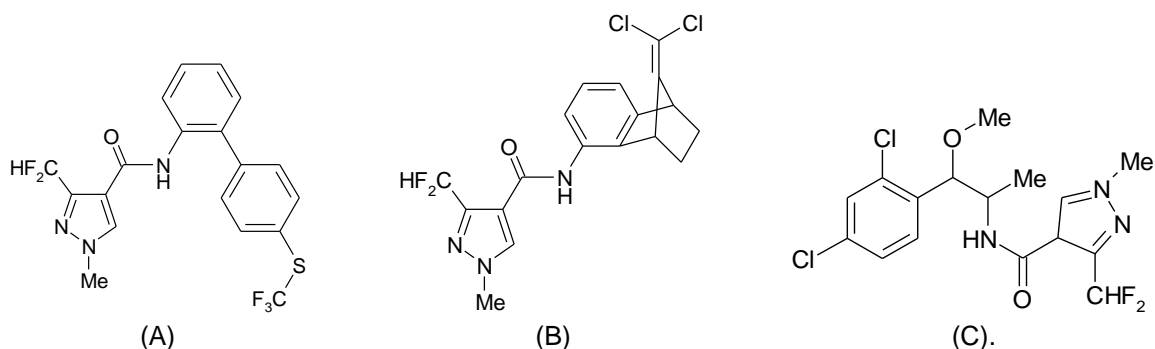
т) фіпроніл та етиппрол; або

у) пірифлукіназон.

Окрім перерахованих вище основних хімічних класів пестицидів до складу відповідних сумішей можуть входити й інші пестициди, які мають конкретне застосування. Наприклад, при захисті посівів рису можуть застосовуватися селективні інсектициди для конкретних рослин, наприклад інсектициди, специфічні до стеблових пильщиків (зокрема картап) або до стрибаючих комах (зокрема бупрофесин). Як варіант, до складу композицій можуть також входити інсектициди або акарициди, специфічні для контролю певних видів комах/стадій росту комах (наприклад, акарицидні оволарвіциди, такі як хлофентезин, флубензімін; гексітіазокс або тетрадіфон; акарицидні мотиліциди, такі як дикофол або пропаргіт; акарициди, такі як бромпропілат або хлорбензилат; або регулятори росту, такі як гідраметилнон, циромазин, метопрен, хлорфлуазирон або дифлубензурон).

Прикладами фунгіцидних сполук, які можуть входити до складу композиції згідно з цим винаходом, є: (E)-N-метил-2-[2-(2,5-диметилфеноксиметил)феніл]-2-метоксі-іміноацетамід (SSF-129), 4-бром-2-ціано-N,N-диметил-6-трифторметилбензимидазол-1-сульфонамід, α-[N-3-хлор-2,6-ксиліл]-2-метоксіацетамідо]-γ-бутиролактон, 4-хлор-2-ціано-N,N-диметил-5-р-толілімідазол-1-сульфонамід (KF-916, ціамідазосульфамід), 3-5-дихлор-N-(3-хлор-1-етил-1-метил-2-оксопропіл)-4-метилбензамід (RH-7281, зоксамід), N-алліл-4,5-диметил-2-триметилсилілтіофен-3-карбоксамід (MON65500), N-(1-ціано-1,2-диметилпропіл)-2-(2,4-дихлорфеноксі)пропіонамід (AC382042), N-(2-метоксі-5-піридил)-циклопропан карбоксамід, ацибензолар (CGA245704) (наприклад, ацибензолар-S-метил), аланікарб, альдиморф, анілазин, азакназол, азоксистробін, беналаксил, беноміл, бентіавалікарб, білоксазол, бітертанол, біксафен, бластицидин S, боскалід, бромукназол, бупіримате, каптафол, каптан, карбендазим, хлоргідрат карбендазиму, карбоксин, карпропамід, карвон, CGA41396, CGA41397, хінометіонат, хлороталоніл, хлорозолінат, клозілакон, сполуки, що містять мідь, такі як оксіхлорид міді, оксіхонілат міді, сульфат міді, талат міді та бордоська рідина, циклофенамід, цимоксаніл, ципроконазол, ципродиніл, дебакарб, 1,1'-діоксид ди-2-піридилдисульфід, дихлорфлуанід, дикломедин, диклоран, діетофенкарб, дифеноконазол, дифензокат, дифлуметорим, О,О-ди-ізо-пропілS-бензилтіофосфат, димефлуазол, диметконазол, диметоморф, диметиримол, диніконазол, динокап, дитіанон, додецил диметил амонію хлорид, додеморф, додин, догуадін, едифенфос, епоксиконазол, етиримол, етил-(Z)-N-бензил-N-([метил(метил-тіоетиліденаміно-оксикарбоніл)аміно]тіо)-β-аланінат, етридіазол, фамоксадон, фенамідон (RPA407213), фенаримол, фенбуконазол, фенфурам, фенгексамід (KBR2738), фенпиклоніл, фенпропідин, фенпропіморф, ацетат фентіну, гідроксид фентіну, фербам, феримзон, флуазинам, флудіоксоніл, флуметовер, флуопірам, флуоксастробін, флуоримід, флуквіконазол,

флузилазол, флутоланіл, флутріафол, флуксапіроксад, фолпет, фуберидазол, фуралаксил, фураметпір, гуазатин, гексаконазол, гідроксізоксазол, гімексазол, імазаліл, імібенконазол, іміноктадин, іміноктадин триацетат, іпконазол, іпробенфос, іпродіон, іпровалікарб (SZX0722), ізопропанілбутилкарбамат, ізопротиолан, касугаміцин, крезоксим-метил, LY186054, LY211795, LY248908, манкозєб, мандипропамід, манєб, мефеноксам, металаксил, мепаніпірим, мепроніл, металаксил, метконазол, метирам, метирам-цинк, метоміностробін, міклобутаніл, неоазозин, диметилдитіокарбамат нікелю, нітротал-ізо-пропіл, нуаримол, офурас, ртутьорганічні сполуки, оксациксил, оксасульфурон, оксолінова кислота, окспокконазол, оксикарбоксин, пефуразоат, пенконазол, пенцикурон, пенфлуфен, пентіопірад, оксид феназину, фосетил-A1, фосфорні кислоти, фталід, пікоксістробін (ZA1963), поліоксин D, полірам, пробеназол, прохлораз, процимідон, пропамокарб, пропіконазол, пропінеб, пропіонова кислота, протіокконазол, піразофос, пірифенокс, піриметаніл, піраклостробін, пірохілон, піроксифур, пірролнітрин, четвертинні амонієві сполуки, хінометіонат, квіноксифен, квінтозен, седаксан, сипконазол (F-155), пентахлорфенат натрію, спіроксамін, стрептоміцин, сірка, тебуконазол, теклофталам, техназен, тетраконазол, тіабендазол, тифлузамід, 2-(тіоціанометилтіо)бензотіазол, тіофанат-метил, тирам, тимібенконазол, толклофос-метил, толілфлуанід, триадимефон, триадименол, триазбутил, триазоксид, трициклазол, тридеморф, трифлуксисробін (CGA279202), трифорин, трифлумізол, тритиконазол, валідаміцин А, вапам, вінклозолін, зинеб і зирам, сполука формули (A), сполука формули (B) та сполука формули (C):



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

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

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

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

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

Наведені нижче приклади є ілюстрацією до цього винаходу, але не обмежують його.

Приклади приготування

У цьому розділі було використано наступні скорочення: s = синглет; bs = широкий синглет; d = дублет; dd = подвійний дублет; dt = подвійний триплет t = триплет, tt = потрійний триплет, q = квартет, sept = септет; m = мультиплет; Me = метил; Et = етил; Pr = пропіл; Bu = бутил; M.p. = температура плавлення; RT = тривалість відстоювання,  $[M+H]^+$  = молекулярна вага молекулярного катіона,  $[M-H]$  = молекулярна вага молекулярного аніона.

Для характеристики сполук було використано наступні методи РХ/МС (рідинної хроматографії з мас-спектрометрією):

## Метод А

МС	Мас-спектрометр ZQ виробництва компанії Waters (одноквадрупольний мас-спектрометр), метод іонізації: електророзпилення, полярність: позитивна іонізація, капілярна напруга (кВ) 3,00, різниця потенціалів на конусі (В) 30,00, температура джерела (°C) 100, температура десольвації (°C) 250, швидкість потоку газу на конусі (л/год.) 50, швидкість потоку газу для десольвації (л/год.) 400, діапазон маси: від 150 до 1000 а.о.м.(Da).			
РХ	HP 1100 ВЕРХ виробництва Agilent: пристрій для дегазації розчинника, четвертинний насос, камера колони, що нагрівається, та детектор на основі діодної матриці. Колона: Phenomenex Gemini C18, довжина 30 мм, внутрішній діаметр 3 мм, розмір часток 3 мкм, температура (°C) 60, діапазон довжини хвиль DAD (виявлення за допомогою діодної матриці) (нм): від 200 до 500, градієнт розчинника: А = 0,05 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти у воді, В = 0,04 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти в ацетонітрилі/метанолі (4:1) .			
	Час (хв.)	А%	В%	Швидкість потоку (мл/хв.)
	0,0	95	5,0	1,7
	2,0	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7
	2,9	95	5,0	1,7

## Метод В

5

МС	Мас-спектрометр ZMD виробництва компанії Waters (одноквадрупольний мас-спектрометр), метод іонізації: електророзпилення, полярність: позитивна іонізація, капілярна напруга (кВ) 3,00, різниця потенціалів на конусі (В) 30,00, екстрактор (В) 3,00, температура джерела (°C) 150, температура десольвації (°C) 320, швидкість потоку газу на конусі (л/год.) 50, швидкість потоку газу для десольвації (л/год.) 400, діапазон маси: від 150 до 800 а.о.м.(Da).			
РХ	Alliance 2795 LC HPLC виробництва Waters: четвертинний насос, камера колони, що нагрівається, та детектор на основі діодної матриці. Колона: Waters Atlantis ds18, довжина 20 мм, внутрішній діаметр 3 мм, розмір часток 3 мкм, температура (°C) 40, діапазон довжини хвиль DAD (виявлення за допомогою діодної матриці) (нм): від 200 до 500, градієнт розчинника: А = 0,1 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти у воді, В = 0,1 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти в ацетонітрилі.			
	Час (хв.)	А%	В%	Швидкість потоку (мл/хв.)
	0,0	80	20	1,7
	5,0	0,0	100	1,7
	5,6	0,0	100	1,7
	6,0	80	20	1,7

## Метод С

МС	Мас-спектрометр ZQ виробництва компанії Waters (одноквадрупольний мас-спектрометр), метод іонізації: електророзпилення, полярність: позитивна іонізація, капілярна напруга (кВ) 3,00, різниця потенціалів на конусі (В) 30,00, екстрактор (В) 3,00, температура джерела (°C) 100, температура десольвації (°C) 200, швидкість потоку газу на конусі (л/год.) 200, швидкість потоку газу для десольвації (л/год.) 250, діапазон маси: від 150 до 800 а.о.м.(Da).			
РХ	ВЕРХ серії 1100ег виробництва Agilent: четвертинний насос, камера колони, що нагрівається, та детектор на основі діодної матриці. Колона: Waters Atlantis dc18, довжина 20 мм, внутрішній діаметр 3 мм, розмір часток 3 мкм, температура (°C) 40, діапазон довжини хвиль DAD (виявлення за допомогою діодної матриці) (нм): від 200 до 500, градієнт розчинника: А = 0,1 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти у воді, В = 0,1 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти в ацетонітрилі.			
	Час (хв.)	А%	В%	Швидкість потоку (мл/хв.)
	0,0	90	10	1,7
	5,5	0,0	100	1,7
	5,8	0,0	100	1,7
	5,9	90	10	1,7

## Метод D

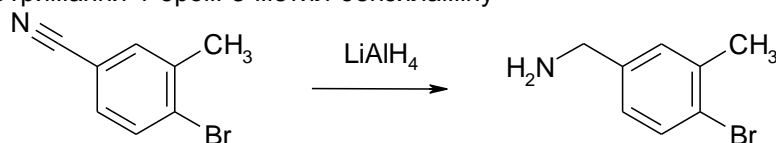
5

МС	Мас-спектрометр ZMD виробництва компанії Waters (одноквадрупольний мас-спектрометр), метод іонізації: електророзпилення, полярність: позитивна іонізація, капілярна напруга (кВ) 3,00, різниця потенціалів на конусі (В) 30,00, екстрактор (В) 3,00, температура джерела (°C) 150, температура десольвації (°C) 320, швидкість потоку газу на конусі (л/год.) 50, швидкість потоку газу для десольвації (л/год.) 400, діапазон маси: від 150 до 800 а.о.м.(Da).			
РХ	Alliance 2795 LC HPLC виробництва Waters: четвертинний насос, камера колони, що нагрівається, та детектор на основі діодної матриці. Колона: Waters Atlantis dc18, довжина 20 мм, внутрішній діаметр 3 мм, розмір часток 3 мкм, температура (°C) 40, діапазон довжини хвиль DAD (виявлення за допомогою діодної матриці) (нм): від 200 до 500, градієнт розчинника: А = 0,1 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти у воді, В = 0,1 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти в ацетонітрилі.			
	Час (хв.)	А%	В%	Швидкість потоку (мл/хв.)
	0,0	80	20	1,7
	2,5	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7
	2,9	80	20	1,7

## Метод Е

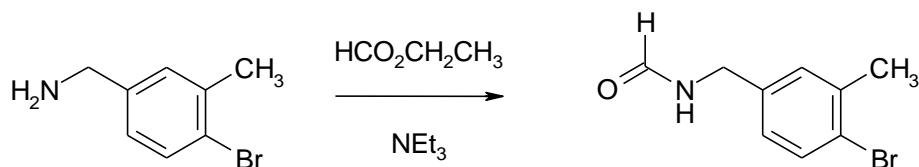
МС	Мас-спектрометр ZQ виробництва компанії Waters (одноквадрупольний мас-спектрометр), метод іонізації: електророзпилення, полярність: позитивна іонізація, капілярна напруга (кВ) 3,00, різниця потенціалів на конусі (В) 30,00, екстрактор (В) 3,00, температура джерела (°С) 100, температура десольвації (°С) 200, швидкість потоку газу на конусі (л/год.) 200, швидкість потоку газу для десольвації (л/год.) 250, діапазон маси: від 150 до 800 а.о.м.(Da).			
РХ	ВЕРХ серії 1100ег виробництва Agilent: четвертинний насос, камера колони, що нагрівається, та детектор на основі діодної матриці. Колона: Waters Atlantis dc18, довжина 20 мм, внутрішній діаметр 3 мм, розмір часток 3 мкм, температура (°С) 40, діапазон довжини хвиль DAD (виявлення за допомогою діодної матриці) (нм): від 200 до 500, градієнт розчинника: А = 0,1 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти у воді, В = 0,1 % в об'ємному відношенні мурашиної кислоти в ацетонітрилі.			
	Час (хв.)	А%	В%	Швидкість потоку (мл/хв.)
	0,0	80	20	1,7
	2,5	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7
	2,9	80	20	1,7

## Приклад І1. Отримання 4-бром-3-метил-бензиламіну



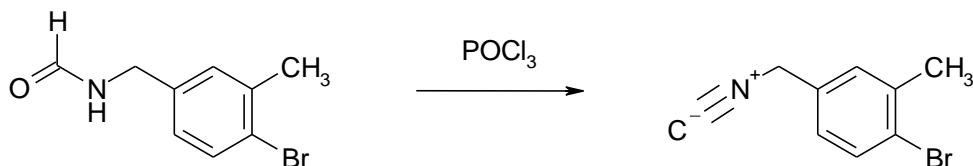
До розчину 4-бром-3-метил-бензонітрилу (комерційний продукт) (15 г) у діетиловому ефірі (150 мл) в атмосфері аргону за кімнатної температури додавали розчин алюмогідриду літію (1М) (150 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 40 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С, реакцію гасили послідовним додаванням води (10,5 мл), водного розчину гідроксиду натрію (20 % у ваговому відношенні) (7,5 мл) та води (37,5 мл). Фази розділяли. Органічну фазу фільтрували через заглушку з силікагелю, фільтрат випарювали до отримання 4-бром-3-метил-бензиламіну (15,11 г) у вигляді олії жовтого кольору. <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,47 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm.

## Приклад І2. Отримання N-(4-бром-3-метил-бензил)-формаміду



До розчину 4-бром-3-метил-бензиламіну (15,11 г) (приклад І1) в етилформіаті (150 мл) за кімнатної температури додавали триетиламін (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння протягом 16 годин. Реакційну суміш випарювали, а залишок розтирали з діізопропіловим ефіром/гептаном (1:1) (100 мл) для отримання N-(4-бром-3-метил-бензил)-формаміду (14,04 г) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,28 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm.

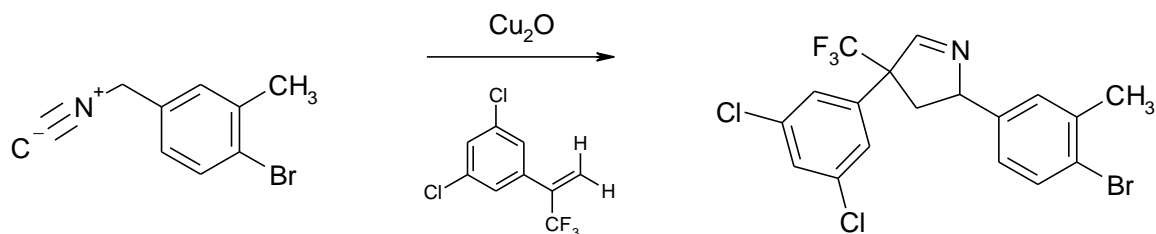
## Приклад І3. Отримання 1-бром-4-ізоціанометил-2-метил-бензину



До розчину N-(4-бром-3-метил-бензил)-формаміду (4,3 г) (приклад І2) у дихлорметані (70 мл) додавали розчин оксихлориду фосфору (2,8 г) в дихлорметані (15 мл) при 0-5 °С.

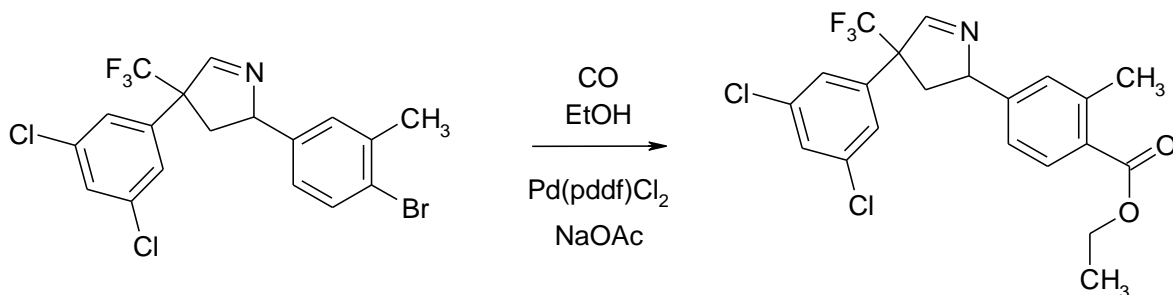
Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали у суміш води й льоду (400 мл) і додавали водний розчин бікарбонату натрію (насичений) (100 мл) й етилацетату (250 мл). Фази розділяли, органічну фазу промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію й випарювали для отримання 1-бром-4-ізоціанометил-2-метил-бензолу (4,52 г) у вигляді олії коричневого кольору. <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,54 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,42 (s, 3H) ppm.

Приклад І4. Отримання 2-(4-бром-3-метил-феніл)-4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-піролу



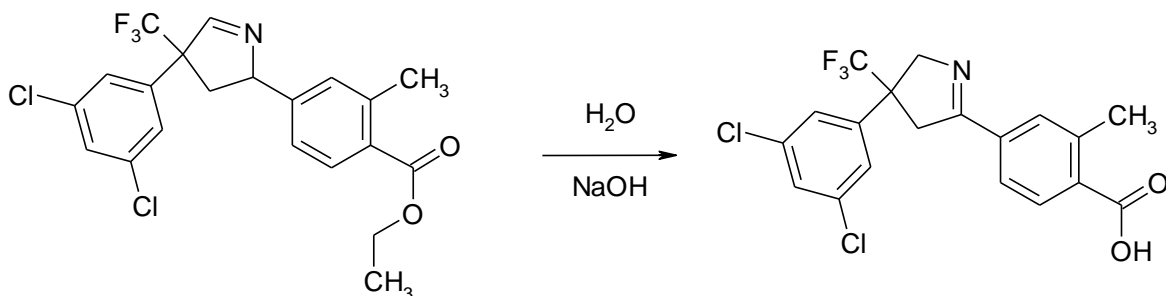
Суміш 1,3-дихлор-5-(1-трифторметил-вініл)-бензолу (8,03 г) (отриманого відповідно до опису у публікації EP 1 731 512), 1-бром-4-ізоціанометил-2-метил-бензолу (приклад І3) (4,16 г) й оксиду міді (І) (0,13 г) в толуолі (50 мл) перемішували при температурі 110 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш випарювали, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан) для отримання 2-(4-бром-3-метил-феніл)-4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-піролу (2,39 г). <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,39-6,86 (m, 7H), 5,39-4,98 (m, 1H), 3,24-2,77 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,32-2,09 (m, 1H) ppm.

Приклад І5. Отримання етилового ефіру 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти



До розчину 2-(4-бром-3-метил-феніл)-4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-піролу (приклад І4) (7,0 г) у суміші етанолу (60 мл) і диметилформаміду (20 мл), додавали продукт приєднання дихлор 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен паладію(ІІ) дихлорметану ("Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>") (0,8 г) й ацетат натрію (1,4 г) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували в реакторі для створення тиску в атмосфері монооксиду вуглецю (6 бар) при 85 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, етанол випарювали і додавали водний розчин гідрокарбонату натрію (насичений) (200 мл) й етилацетату (250 мл). Фази розділяли, органічну фазу висушували над сульфатом натрію й випарювали. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: градієнт 0-4 % в об'ємному відношенні метанолу в дихлорметані) для отримання етилового ефіру 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти (2,8 г). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 8,04-7,06 (m, 7H), 5,46-5,06 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,27-3,79 (m, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,38-2,10 (m, 1H), 1,39 (m, 3H) ppm.

Приклад І6. Отримання 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти



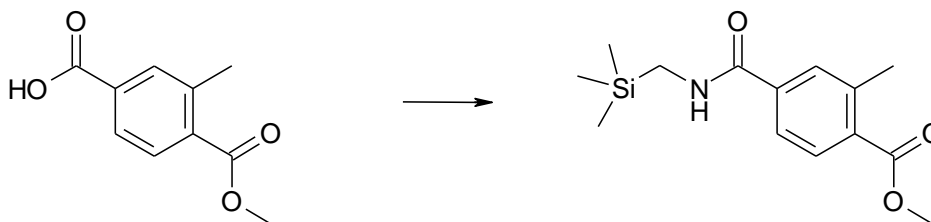
5

До розчину етилового ефіру 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти (приклад І5) (2,8 г) в етанолі (40 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (0,51 г) у воді (15 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури додавали водний розчин соляної кислоти (1М) (20 мл), воду (150 мл) й етилацетат (200 мл). Фази розділяли, органічну фазу промивали розсолем, висушували над сульфатом натрію й випарювали. Залишок повторно кристалізували з діізопропілового ефіру для отримання 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти (2,02 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 400 МГц): 13,07 (s, 1H), 7,91-7,58 (m, 6H), 4,85 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,92-3,35 (m, 2H), 2,58 (s, 3H) ppm.

10

15

Приклад І7. Отримання метилового ефіру 2-метил-N-триметилсиланілметил-терефталомової кислоти



До розчину 1-метилового ефіру 2-метил-терефталевої кислоти (отримання див. у публікації WO 2000/021920) (1,43 г) у дихлорметані (10 мл) додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (1,84 г), N,N-диметиламінопіридин (0,41 г) і триметилсилілметиламін (1 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш випарювали, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:3) для отримання складного метилового ефіру 2-метил-N-триметилсиланілметил-терефталомової кислоти (1,85 г).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,72 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,84 (d, 2H), 2,49 (s, 3H), 0,00 (s, 9H) ppm. Трет-бутиловий ефір 2-метил-N-триметилсиланілметил-терефталомової кислоти отримували за аналогічною процедурою.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,82 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,82 (d, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,00 (s, 9H) ppm.

20

25

30

Приклад І8. Отримання метилового ефіру 2-метил-4-(триметилсиланілметил-тіокарбамоїл)-бензойної кислоти



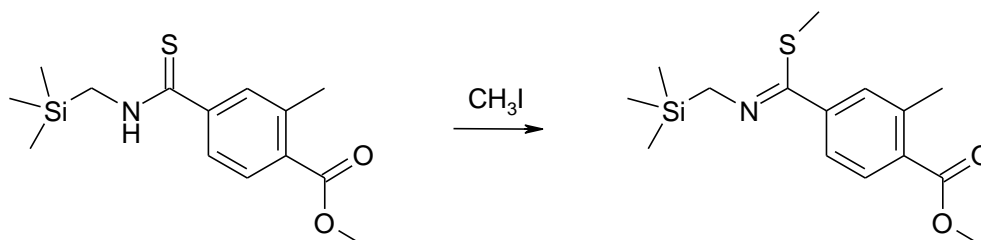
35

До розчину метилового ефіру 2-метил-4-(триметилсиланілметил-терефталамової кислоти (приклад І7) (1,83 г) у толуолі (50 мл) додавали 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетан 2,4-дисульфід (реагент Лоуссона) (2,65 г). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім - при температурі 110 °С протягом 1,5 години.

Реакційну суміш випарювали, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:5) для отримання метилового ефіру 2-метил-4-(триметилсиланілметил-тіокарбамоїл)-бензойної кислоти (1,85 г).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,75-7,20 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 0,00 (s, 9H) ppm.

Трет-бутиловий ефір 2-метил-4-(триметилсиланілметил-тіокарбамоїл)-бензойної кислоти отримували за аналогічною процедурою.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,62 (d, 1H), 7,40 (s, br, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,35 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,00 (s, 9H) ppm.

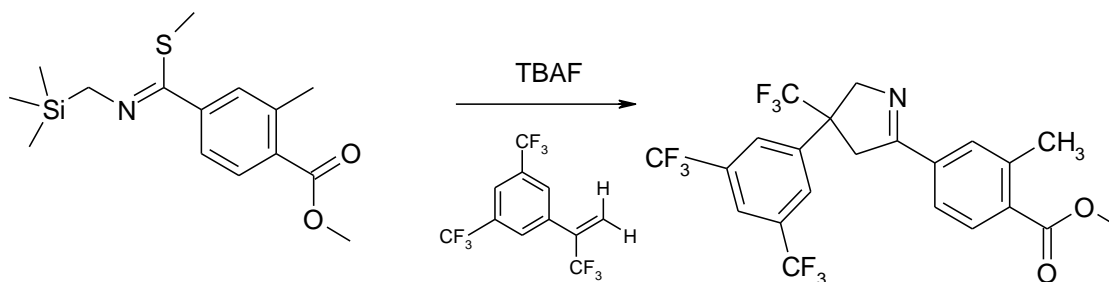
Приклад І9. Отримання метилового ефіру 2-метил-4-(метилсульфаніл/три метил-силанілметиліміно)-метил-бензойної кислоти



До розчину метилового ефіру 2-метил-4-(триметилсиланілметил-тіокарбамоїл)-бензойної кислоти (приклад І8) (200 мг) в ацетонітрилі (4 мл) додавали карбонат калію (140 мг) та йодистий метил (120 мг). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 годин. До реакційної суміші додавали воду й етилацетат. Фази розділяли, органічну фазу промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію й випарювали. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:5) для отримання метилового ефіру 2-метил-4-(метилсульфаніл/триметилсиланілметиліміно)-метил-бензойної кислоти (124 мг).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,82-7,20 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 0,00 (s, 9H) ppm.

Трет-бутиловий ефір 2-метил-4-{метилсульфаніл-[(Е)-триметилсиланілметиліміно]-метил}-бензойної кислоти отримували за аналогічною процедурою.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,62 (d, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,00 (s, 9H) ppm.

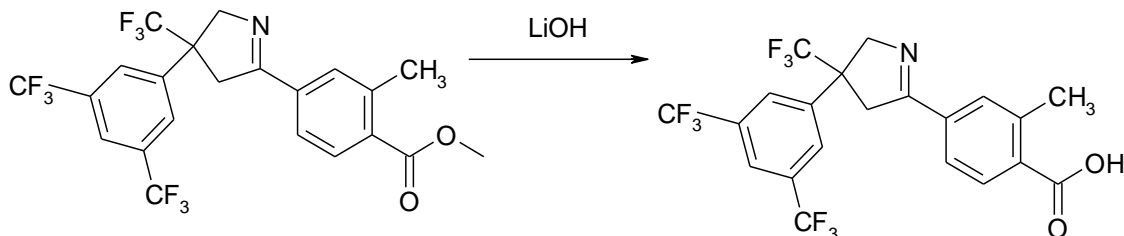
Приклад І10. Отримання метилового ефіру 4-[4-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-4-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти



До розчину метилового ефіру 2-метил-4-{метилсульфаніл-[(Е)-триметилсиланілметиліміно]-метил}-бензойної кислоти (приклад І9) (135 мг) і 1,3-біс-трифторметил-5-(1-трифторметил-вініл)-бензолу (див. WO 2007125984) (179 мг) в THF (5 мл) додавали при температурі 5 °С фторид тетрабутиламонію (TBAF) (0,11 мл, 1М в THF). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували через діоксид кремнію, а потім випарювали. Залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ для отримання метилового ефіру 4-[4-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-4-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти (124 мг).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,60-7,70 (m, 6H), 5,03 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,98-3,90 (m, 4H), 3,55-3,40 (m, 1H), 2,68 (s, 3H) ppm.

Метилловий ефір 2-метил-4-[4-(3,4,5-трихлорфеніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл] бензойної кислоти отримували за аналогічною процедурою.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,0-7,42 (m, 5H), 4,90 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 2,65 (s, 3H) ppm.

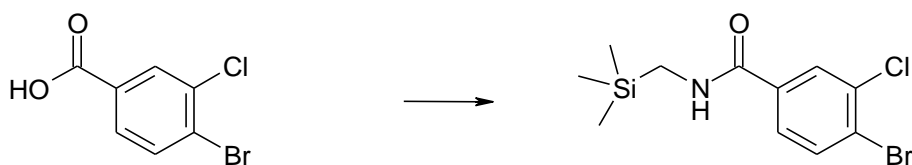
Приклад I11. Отримання 4-[4-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти



До розчину метилового ефіру 2-метил-4-(метилсульфаніл-триметилсиланілметиліміно)-метил-бензойної кислоти (приклад I10) (115 мг) в THF (4 мл) і воді (2 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (24 мг). Реакційну суміш перемішували при температурі 50 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, окислювали додаванням водного розчину соляної кислоти (1M) та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсолон, висушували над сульфатом натрію й випарювали для отримання 4-[4-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти (109 мг).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,15-7,72 (m, 6H), 5,05 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,70 (s, 3H) ppm.

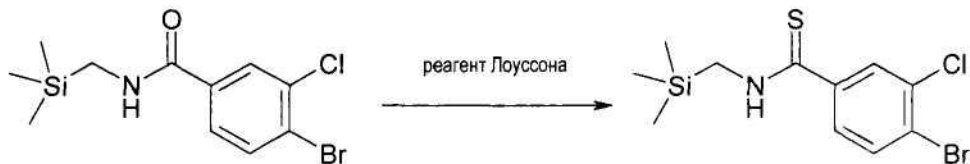
2-метил-4-[4-(3,4,5-трихлорфеніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл] бензойну кислоту отримували за аналогічною процедурою.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,95-7,55 (m, 5H), 4,76 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,55 (s, 3H) ppm.

Приклад I12. Отримання 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметил-бензаміду



До розчину 4-бром-3-хлор-бензойної кислоти (комерційний продукт) (5,0 г) у дихлорметані (30 мл) додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (5,29 г), N,N-диметиламінопіридин (1,19 г) і триметилсилілметиламін (2,85 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 годин. До реакційної суміші додавали воду й дихлорметан. Фази розділяли, органічну фазу промивали розсолон, висушували над сульфатом натрію й фільтрували через силікагель. Реакційну суміш випарювали для отримання 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметил-бензаміду (4,87 г).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,68 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 2,84 (d, 2H), 0,00 (s, 9H) ppm.

Приклад I13. Отримання 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметил-тіобензаміду

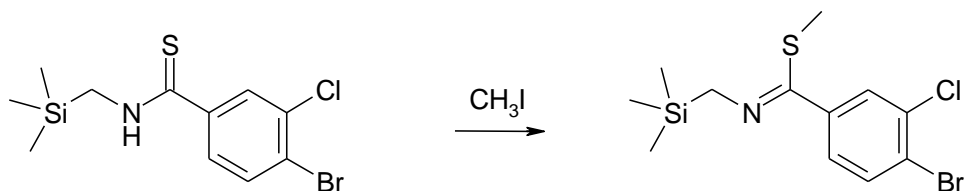


До розчину 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметил-бензаміду (приклад I12) (4,6 г) в толуолі (150 мл) додавали 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетан 2,4-дисульфід (регент Лууссона) (5,8 г). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім - при температурі 110 °C протягом 1,5 години. Реакційну суміш випарювали, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:5) для отримання 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметил-тіобензаміду (4,64 г).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,

$\text{CDCl}_3$ ):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,60 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,33 (d, 2H), 0,00 (s, 9H) ppm.

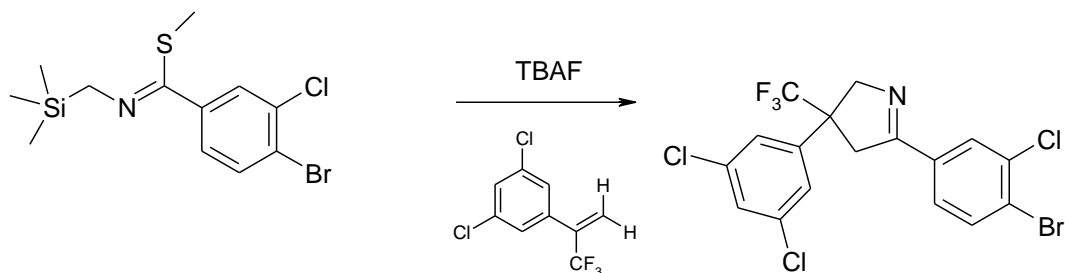
Приклад I14. Отримання метилового ефіру 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметилтіобензімідної кислоти

5



До розчину 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметилтіобензаміду (приклад I13) (4,43 г) в бутаноні (80 мл) додавали карбонат калію (2,73 г) і йодистий метил (1,02 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 годин. Реакційну суміш випарювали, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:5) для отримання метилового ефіру 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметилтіобензімідної кислоти (2,56 г).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,55-7,15 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 0,00 (s, 9H) ppm.

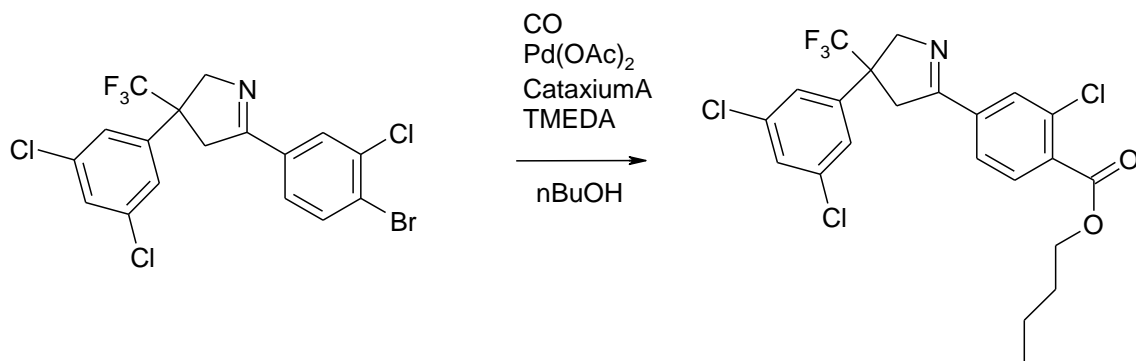
Приклад I15. Отримання 5-(4-бром-3-хлор-феніл)-3-(3,5-дихлор-феніл)-3-метил-3,4-дигідро-2H-піролу



До розчину метилового ефіру 4-бром-3-хлор-N-триметилсиланілметилтіобензімідної кислоти (приклад I14) (1,83 г) і 1,3-дихлор-5-(1-трифторметил-вініл)-бензолу (див. WO 2007125984) (1,38 г) у THF (25 мл) додавали при  $-5^\circ\text{C}$  тригідрат фториду тетрабутиламонію (TBAF) (0,41 г), розчинений в THF (15 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш випарювали, а залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:6) для отримання 5-(4-бром-3-хлор-феніл)-3-(3,5-дихлор-феніл)-3-метил-3,4-дигідро-2H-піролу (2,50 г).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,95-7,25 (m, 6H), 4,88 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,40 (d, 1H) ppm.

Приклад I16. Отримання бутилового ефіру 2-хлор-4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3H-пірол-2-іл]-бензойної кислоти

30

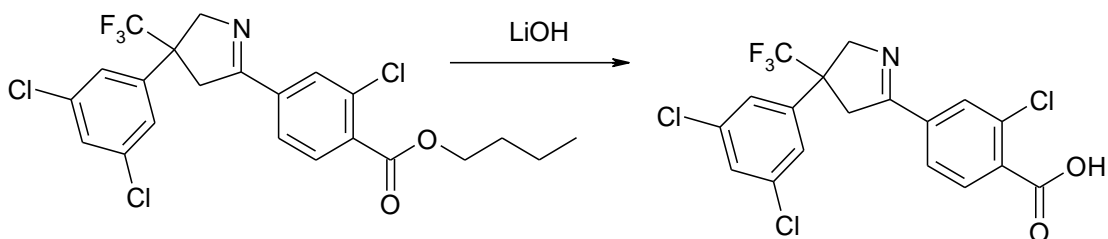


Cataxium A (68 мг) й ацетат паладію (13 мг) розчиняли в бутанолі (30 мл) в атмосфері аргону. Діамін тетраметилену (0,29 мл) і 5-(4-бром-3-хлор-феніл)-3-(3,5-дихлор-феніл)-3-метил-3,4-дигідро-2H-пірол (1,11 г) додавали за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували

35

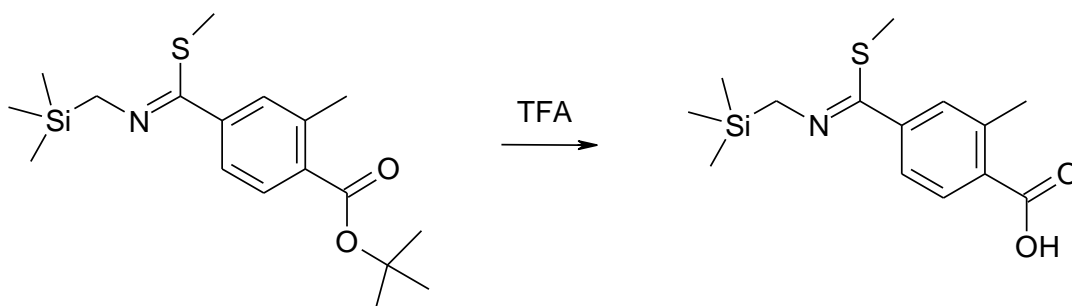
в реакторі для створення тиску в атмосфері монооксиду вуглецю (6 бар) при 115 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували й додавали етилацетат (250 мл). Суміш промивали водою (50 мл), розсолем (50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували через тонкий шар силікагелю й випарювали. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:4) для отримання бутилового ефіру 2-хлор-4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-бензойної кислоти (0,49 г). <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,95-7,25 (m, 6H), 4,92 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,78 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm.

Приклад I17. Отримання 2-хлор-4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-метил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-бензойної кислоти



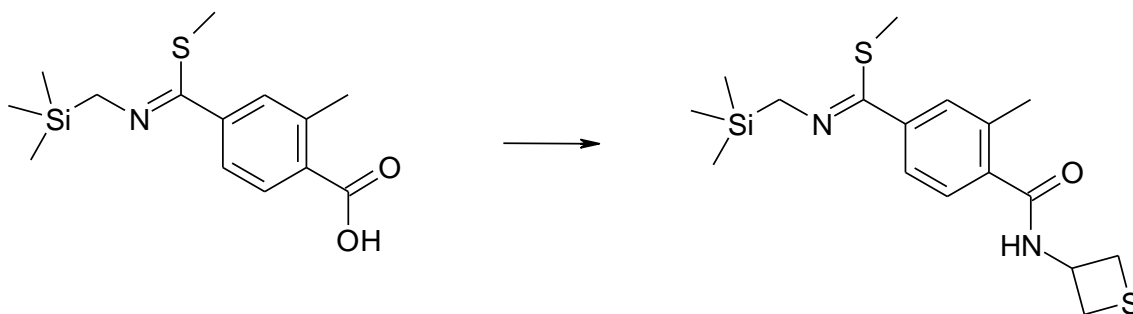
До розчину бутилового ефіру 2-хлор-4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-бензойної кислоти (приклад I16) (0,48 мг) в THF (16 мл) і воді (8 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (103 мг). Реакційну суміш перемішували при температурі 50 °C протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, окислювали додаванням водного розчину соляної кислоти (1M) та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсолем, висушували над сульфатом натрію й випарювали для отримання 2-хлор-4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-бензойної кислоти (459 мг). <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,15-7,40 (m, 6H), 4,95 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,35 (d, 1H) ppm.

Приклад I18. Отримання 2-метил-4-{метилсульфаніл-[(E)-триметилсиланіл метиліміно]-метил}-бензойної кислоти



До трет-бутилового ефіру 2-метил-4-{метилсульфаніл-[(E)-триметилсиланіл метиліміно]-метил}-бензойної кислоти (див. приклад I9) (118 мг) в дихлорметані (15 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,22 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 годин. Додавали додаткову кількість трифтороцтової кислоти (0,11 мл), і суміш перемішували протягом наступних 3 годин за кімнатної температури. Додавали воду, суміш двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані фази промивали розсолем, висушували над сульфатом натрію і випарювали для отримання 2-метил-4-{метилсульфаніл-[(Z)-триметилсиланіл метиліміно]-метил}-бензойної кислоти, яка використовувалася без додаткового очищення під час наступного етапу. PX/MC (Метод A): RT (хв.): = 1,32, [M+H]<sup>+</sup>: 296.

Приклад I19. Отримання метилового ефіру 3-метил-4-(тітан-3-іл-карбамоїл)-N-триметилсиланілметил-тіобензімідної кислоти



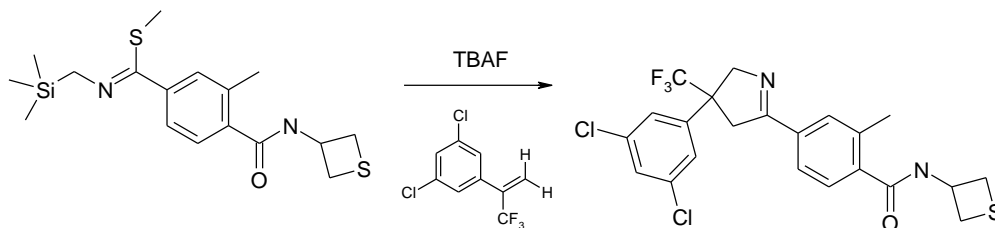
5

До розчину 2-метил-4-{метилсульфаніл-[(Z)-триметилсиланіл метиліміно]-метил}-бензойної кислоти (приклад I18) (107 мг) в дихлорметані (6 мл) додавали тітан-3-іламін (88 мг), основу Хуніга (0,248 мл) і 2-бром-1-етил-піридиній тетрафторборат (169 мг). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Додавали воду, суміш двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:3) для отримання метилового ефіру 3-метил-4-(тітан-3-іл-карбамоїл)-N-триметилсиланілметил-тіобензімідної кислоти (16 мг).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,40-7,20 (m, 3H), 6,20 (d, 1H); 5,30 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 0,00 (s, 9H) ppm. PX/MC (Метод А): RT (хв.): 1,33;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 367.

10

15

Приклад I20. Отримання 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-N-тітан-3-іл-бензаміду



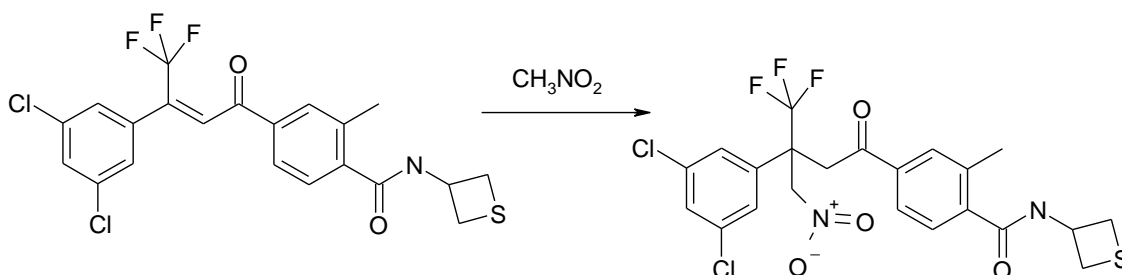
20

До розчину метилового ефіру 3-метил-4-(тітан-3-іл-карбамоїл)-N-триметилсиланілметил-тіобензімідної кислоти (приклад I19) (16 мг) та 1,3-дихлор-5-(1-трифторметил-вініл)-бензолу (див. WO 2007/125984) (12 мг) у THF (2 мл) додавали при  $-5^\circ\text{C}$  тригідрат фториду тетрабутиламонію (TBAF) (0,41 г), розчинений у THF (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали воду й суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан 1:2) для отримання 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-N-тітан-3-іл-бензаміду (20 мг).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,75-7,25 (m, 6H), 6,30 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,55-3,38 (m, 5H), 2,48 (s, 3H) ppm.

25

30

Приклад I21. Отримання 4-[3-(3,5-дихлор-феніл)-4,4,4-трифтор-3-нітрометил-бутирил]-2-метил-N-тітан-3-іл-бензаміду

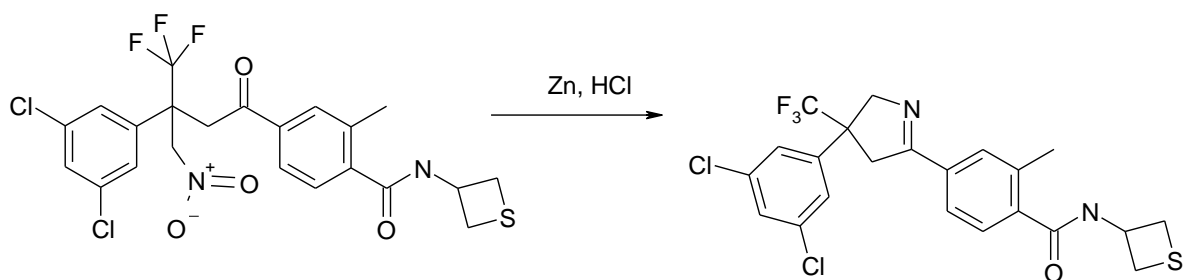


35

До розчину 4-[(Z)-3-(3,5-дихлор-феніл)-4,4,4-трифтор-бут-2-еноїл]-2-метил-N-тіетан-3-іл-бензаміду (загальну процедуру отримання описано в публікації WO 2009/080250) (100 мг) у DMF (1 мл) за кімнатної температури додавали нітрометан (0,011 мл) та 1M гідроксид натрію (0,211 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години.

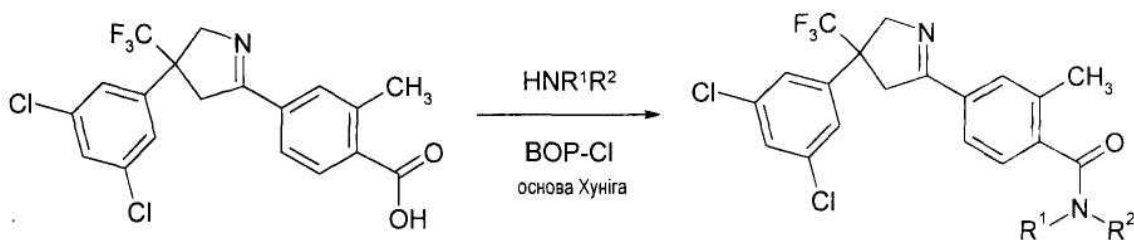
5 Додавали воду й суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ для отримання 4-[3-(3,5-дихлор-феніл)-4,4,4-трифтор-3-нітрометил-бутирил]-2-метил-N-тіетан-3-іл-бензаміду (78 мг).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,85-7,20 (m, 6H), 6,25 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 5,45 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,58-3,38 (m, 4H), 2,55 (s, 3H) ppm.

10 Приклад I22. Отримання 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-N-тіетан-3-іл-бензаміду



15 До розчину 4-[3-(3,5-дихлор-феніл)-4,4,4-трифтор-3-нітрометил-бутирил]-2-метил-N-тіетан-3-іл-бензаміду (приклад I21) (78 мг) в DMF (1,5 мл) за кімнатної температури додавали цинковий пил (48 мг). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C, потім по краплі додавали концентрований розчин соляної кислоти (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 80 °C протягом 4 годин. Додавали воду й суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ для отримання 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-N-тіетан-3-іл-бензаміду (12 мг).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,75-7,25 (m, 6H), 6,35 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,55-3,38 (m, 5H), 2,48 (s, 3H) ppm.

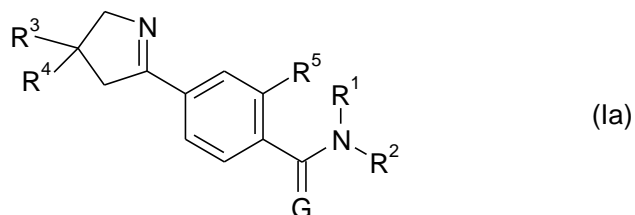
25 Приклад P1. Метод отримання сполук, описаних у винаході, з карбонової кислоти



30 До розчину придатної карбонової кислоти (30 мкмоль), наприклад 4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-4-трифторметил-4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл]-2-метил-бензойної кислоти (приклад I6) у випадку сполуки № A1 з таблиці А, в диметилацетаміді (0,4 мл) послідовно додавали розчин аміну формули  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  (36 мкмоль), наприклад 1,1-діоксо-тіетан-3-іламіну (отримання описано, наприклад, у WO 2007/080131) у випадку сполуки № A1 з таблиці А, в диметилацетаміді (0,145 мл), діізопропілетиламін ("основу Хуніґа") (0,02 мл, 100 мкмоль), і розчин біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфіновий хлорид ("BOP-Cl") (15,3 мг) в диметилацетаміді (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 100 °C протягом 16 годин. Потім реакційну суміш розводили ацетонітрилом (0,6 мл), і пробу використовували для аналізу РХ/МС. Решту суміші знову розводили ацетонітрилом/диметилформамідом (4:1) (0,8 мл) й очищували за допомогою ВЕРХ. Цей метод застосовували для паралельного приготування ряду сполук (сполуки №№ від A1 до A4 в таблиці А). Сполуки №№ від A5 до A10, від B1 до B4 та від C1 до C отримували за аналогічною процедурою.

Таблиця А

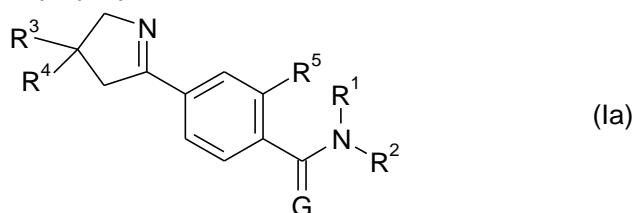
У таблиці А вказані сполуки формули (Ia), де G означає кисень, R<sup>3</sup> означає трифторметил, R<sup>4</sup> означає 3,5-дихлор-феніл-, R<sup>5</sup> означає метил, а R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> мають значення, вказані в таблиці нижче



Номер сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	RT (хв.)	[M+H] <sup>+</sup>	Метод РХ/МС
A1	H	1,1-діоксо-тіетан-3-іл-	3,04	519,0	C
A2	H	3-метил-тіетан-3-іл-	3,59	501,0	C
A3	H	1-оксо-тіетан-3-іл-	2,82	503,0	C
A4	H	тіетан-3-іл-	3,40	487,0	C
A5	H	1-оксо-циклобутан-3-іл-	1,97	483,0	A
A6	H	циклобутанон О-метил-оксим-3-іл	2,04	512,0	A
A7	H	циклобутанон О-бензил-оксим -3-іл	2,21	588,0	A
A8	H	тіетан-2-іл-метил-	2,04	501,0	A
A9	H	1-оксо-тіетан-2-іл-метил-	1,87	517,0	A
A10	H	1,1-діоксо-тіетан-2-іл-метил-	1,90	533	A

Таблиця В

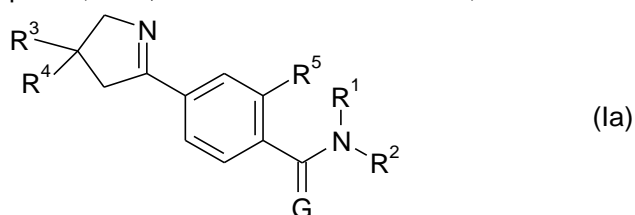
У таблиці В вказані сполуки формули (Ia), де G означає кисень, R<sup>1</sup> означає водень, R<sup>5</sup> означає метил, R<sup>3</sup> означає трифторметил, а R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> мають значення, вказані в таблиці нижче.



Номер сполуки	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	RT (хв.)	[M+H] <sup>+</sup>	Метод РХ/МС
B1	тіетан-3-іл-	3,5-біс-трифторметил-феніл-	2,12	555,0	A
B2	1,1-діоксо-тіетан-3-іл-	3,5-біс-трифторметил-феніл-	2,00	587,0	A
B3	тіетан-3-іл-	3,4,5-трихлор-феніл-	2,16	523,0	A
B4	1,1-діоксо-тіетан-3-іл-	3,4,5-трихлор-феніл-	2,03	555,0	A
B5	1-оксо-тіетан-3-іл-	3,4,5-трихлор-феніл-	1,94	539,0	A
B6	1-оксо-тіетан-3-іл-	3,5-біс-трифторметил-феніл-	1,91	571,0	A

Таблиця С

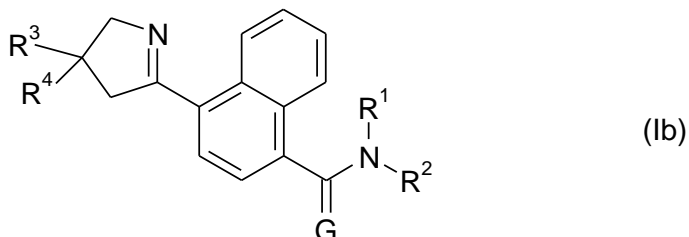
У таблиці С вказані сполуки формули (Ia), де G означає кисень, R<sup>1</sup> означає водень, R<sup>4</sup> означає 3,5-дихлор-феніл-, а R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>5</sup> мають значення, вказані в таблиці нижче.



Номер сполуки	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	RT (хв.)	[M+H] <sup>+</sup>	Метод РХ/МС
C1	тіетан-3-іл-	CF <sub>3</sub> -	Cl-	2,06	509,0	A
C2	1,1-діоксо-тіетан-3-іл-	CF <sub>3</sub> -	Cl-	1,97	541,0	A
C3	1-оксо-тіетан-3-іл-	CF <sub>3</sub> -	Cl-	1,88	525,0	A

Таблиця D:

У таблиці D вказані сполуки формули (Ib), де G означає кисень, R<sup>3</sup> означає трифторметил, R<sup>4</sup> означає 3,5-дихлор-феніл-, а R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> мають значення, вказані в таблиці нижче.



Номер сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	RT (хв.)	[M+H] <sup>+</sup>	Метод РХ/МС
D1	H	-тіетан-3-іл-	2,09	523,0	A
D2	H	1-оксо-тіетан-3-іл-	1,93	539,0	A
D3	H	1,1-діоксо-тіетан-3-іл-	1,97	555,0	A

#### Біологічні приклади

- 5 Цей приклад ілюструє інсектицидні та акарицидні властивості сполук формули (I).  
Проводилися наступні дослідження:

*Spodoptera littoralis* (єгипетська бавовняна совка):

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

Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі з *Spodoptera littoralis* склала не менш 80 %: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, B1, B2, B3, B4, B5, B6, C1, C2, C3, D1, D2, D3.

*Heliothis virescens* (тютюнова совка):

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

- 20 Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі з *Heliothis virescens* склала не менш 80 %: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, B1, B2, B3, B4, B5, B6, C1, C2, C3, D1, D2, D3.

*Plutella xylostella* (капустяна серпокрила міль):

- 25 24-лунковий титраційний мікропланшет (МТР) зі штучним поживним середовищем обробляли досліджуваними розчинами при нормі внесення 200 ppm (концентрація у лунці 18 ppm) шляхом відмірювання піпеткою. Після висушування МТР заражали личинками другого личинкового віку (L2) (7-12 личинок на лунку). По закінченні інкубаційного періоду у 6 днів взірці перевіряли на смертність личинок і регуляцію росту.

Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі з *Plutella xylostella* склала не менш 80 %: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, B1, B2, B3, B4, B5, B6, C1, C2, C3, D1, D2, D3.

*Diabrotica balteata* (кукурудзяна коренева гусениця):

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

Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі з *Diabrotica balteata* склала не менш 80 %: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, B1, B2, B3, B4, B5, B6, C1, C2, C3, D1, D2, D3.

*Thrips tabaci* (тютюновий трипс):

Листки соняшника поміщали на агар в 24-лунковий титраційний мікропланшет і обприскували досліджуваними розчинами при нормі внесення 200 ppm. Після висушування листки заражали популяцією тлі змішаного віку. По закінченні інкубаційного періоду у 7 днів взірці перевіряли на смертність.

Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі з *Thrips tabaci* склала не менш 80 %: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, B1, B2, B3, B4, B5, B6, C1, C2, C3, D1, D2, D3.

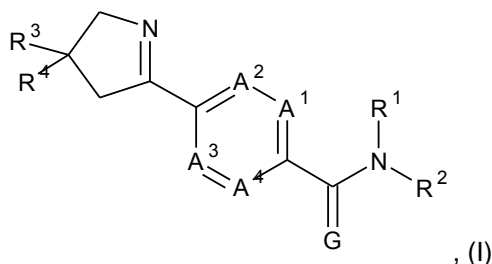
*Tetranychus urticae* (звичайний павутинний кліщ):

Листки квасолі поміщали на агар в 24-лунковий титраційний мікропланшет і обприскували досліджуваним розчином при нормі внесення 200 ppm. Після висушування листки заражали популяціями кліщів змішаного віку. Через 8 днів диски перевіряли на смертність яєць, смертність личинок і смертність дорослих особин.

Ефективність представлених нижче сполук у боротьбі з *Tetranychus urticae* склала не менш 80 %: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, B1, B2, B3, B4, B5, B6, C1, C2, C3, D1, D2, D3.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули (I)

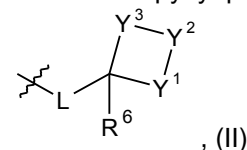


де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  та  $A^4$  незалежно один від одного означають C-H, C- $R^5$  або азот;

G означає кисень або сірку;

$R^1$  означає водень,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ алкілкарбоніл- або  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбоніл-;

$R^2$  означає групу формули (II):



де L означає одинарний зв'язок або  $C_1$ - $C_6$ алкілен; а

$Y^1$ ,  $Y^2$  та  $Y^3$  незалежно один від одного означають  $CR^8R^9$ , C=O, C=N-OR<sup>10</sup>, N-R<sup>10</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, S=N-R<sup>10</sup> або SO=N-R<sup>10</sup>, за умови, що принаймні один з  $Y^1$ ,  $Y^2$  чи  $Y^3$  не є  $CR^8R^9$ , C=O або C=N-OR<sup>10</sup>;

$R^3$  означає  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл;

$R^4$  означає арил або арил, заміщений одним-п'ятьма  $R^7$ , чи гетероарил або гетероарил, заміщений одним-п'ятьма  $R^7$ ;

кожен  $R^5$  незалежно означає галоген, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкеніл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкеніл,  $C_1$ - $C_8$ алкініл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкокси-,  $C_1$ - $C_8$ алкілтіо-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілтіо-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфініл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфініл-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфоніл- або  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфоніл-, чи два  $R^5$  на суміжних атомах вуглецю разом формують міст -CH=CH-CH=CH-;

$R^6$  означає водень або  $C_1$ - $C_8$ алкіл;

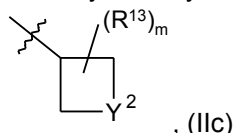
кожен  $R^7$  незалежно означає галоген, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл,  $C_2$ - $C_8$ алкеніл,  $C_2$ - $C_8$ галоалкеніл,  $C_2$ - $C_8$ алкініл,  $C_2$ - $C_8$ галоалкініл, гідрокси,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкокси-, меркапто,  $C_1$ - $C_8$ алкілтіо-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілтіо-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфініл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфініл-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфоніл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфоніл-,  $C_1$ - $C_8$ алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбоніл-, арил або арил, заміщений  $R^{11}$ , чи гетероцикліл або гетероцикліл, заміщений одним-п'ятьма  $R^{11}$ ;  
кожен  $R^8$  та  $R^9$  незалежно означає водень, галоген,  $C_1$ - $C_8$ алкіл або  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл; кожен  $R^{10}$  незалежно означає водень, ціано,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкоксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_8$ алкілсульфоніл-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкілсульфоніл-, арил- $C_1$ - $C_4$ алкілен- або арил- $C_1$ - $C_4$ алкілен-, де арильний фрагмент заміщений одним-трьома  $R^{12}$ , чи гетероарил- $C_1$ - $C_4$ алкілен- або гетероарил- $C_1$ - $C_4$ алкілен-, де гетероарильний фрагмент заміщений одним-трьома  $R^{12}$ ;  
кожен  $R^{11}$  та  $R^{12}$  незалежно означає галоген, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галоалкокси- або  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбоніл-; чи сіль або N-оксид цих сполук.

2. Сполука за п. 1, де  $A^1$  означає  $C-R^5$ ,  $A^2$  означає  $C-H$ ,  $A^3$  означає  $C-H$  або азот, та  $A^4$  означає  $C-H$  або азот.

3. Сполука за п. 1 або 2, де G означає кисень.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де  $R^1$  означає водень, метил, етил, метилкарбоніл- або метоксикарбоніл-.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де  $R^2$  означає групу формули (IIc):



де  
 $R^{13}$  означає  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  
m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, а  
 $Y^2$  означає S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-R^{10}$ ,  $SO=N-R^{10}$  або  $C=N-OR^{10}$ .

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де  $R^3$  означає хлоридфторметил або трифторметил.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де  $R^4$  означає фенол або фенол, заміщений одним-п'ятьма  $R^7$ .

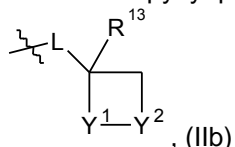
8. Сполука за п. 1, де

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  та  $A^4$  незалежно один від одного означають  $C-H$  або  $C-R^5$ ;

G означає кисень;

$R^1$  означає водень, метил або етил;

$R^2$  означає групу формули (IIb):



де  
L означає одинарний зв'язок, метилен, етилен або пропілен;

один з  $Y^1$  та  $Y^2$  означає S, SO,  $SO_2$ ,  $S=N-R^{10}$ ,  $SO=N-R^{10}$  або  $C=N-OR^{10}$ , а інший означає  $CH_2$ ;

$R^3$  означає хлордифторметил або трифторметил;

$R^4$  означає 3,5-дібромфеніл-, 3,5-дихлорфеніл-, 3,5-біс-(трифторметил)-феніл-, 3,4-дихлорфеніл-, 3,4,5-трихлорфеніл- або 3-трифторметилфеніл-;

кожен  $R^5$  незалежно означає бром, хлор, фтор, метил, трифторметил чи вініл, або два  $R^5$  на суміжних атомах вуглецю разом формують міст  $-CH=CH-CH=CH-$ ;

кожен  $R^{10}$  незалежно означає метил або водень;

$R^{13}$  означає водень або  $C_1$ - $C_8$ алкіл.

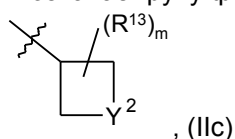
9. Сполука за п. 1, де

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  та  $A^4$  незалежно один від одного означають  $C-H$  або  $C-R^5$ ;

G означає кисень;

$R^1$  означає водень;

$R^2$  означає групу формули (IIc):



де

m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, а

$Y^2$  означає S, SO, SO<sub>2</sub> або ON-OR<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> означає хлордифторметил або трифторметил;

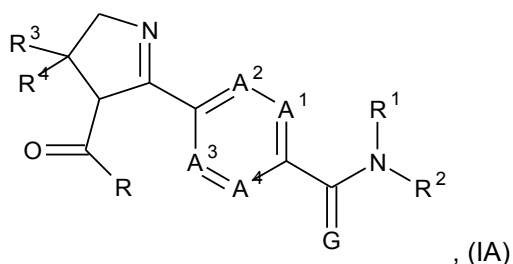
R<sup>4</sup> означає 3,5-дибромфеніл-, 3,5-дихлорфеніл-, 3,5-біс-(трифторметил)-феніл-, 3,4-дихлорфеніл-, 3,4,5-трихлорфеніл- або 3-трифторметилфеніл-;

кожен R<sup>5</sup> незалежно означає бром, хлор, фтор, метил, трифторметил чи вініл, або два R<sup>5</sup> на суміжних атомах вуглецю разом формують міст -CH=CH-CH=CH-;

кожен R<sup>10</sup> незалежно означає метил або водень;

R<sup>13</sup> означає метил.

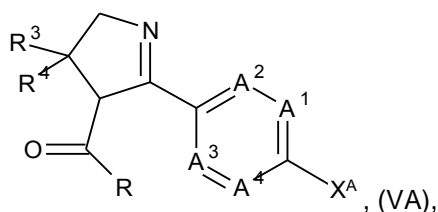
10. Сполука формули (IA):



10

де

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I) у будь-якому з пп. 1-9; G означає кисень; а R означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; або сполука формули (VA):



15

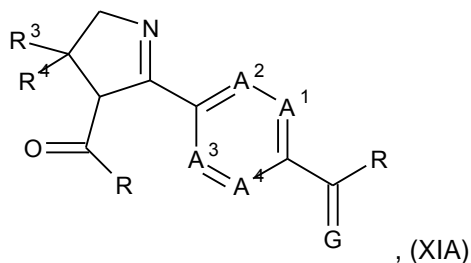
де

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I) у будь-якому з пп. 1-9; R означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; а

X<sup>A</sup> означає атом галогену; або

20

сполука формули (XIA):



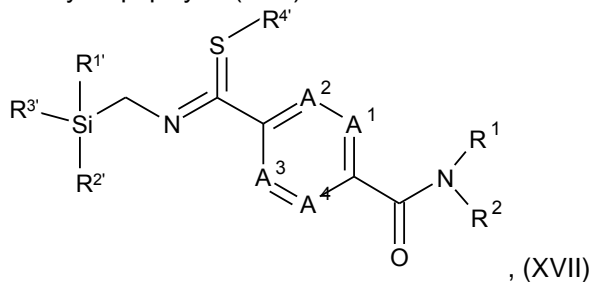
де

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I) у будь-якому з пп. 1-9; кожен R незалежно означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

25

G означає кисень; або

сполука формули (XVII):

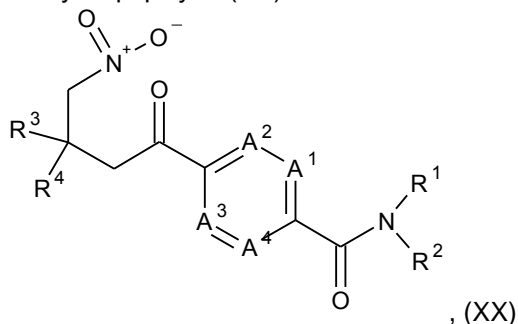


де

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> відповідають визначенню для сполуки формули (I) у будь-якому з пп. 1-9;

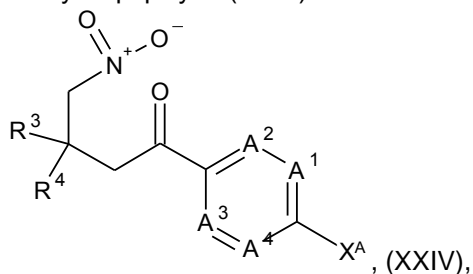
кожен  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$ , незалежно один від одного, означає  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл, феніл або феніл, заміщений одною-п'ятьма групами, незалежно вибраними з галогену й  $C_1$ - $C_8$ алкілу; а  $R^4$  означає  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_1$ - $C_8$ галоалкіл; або

сполука формули (XX):



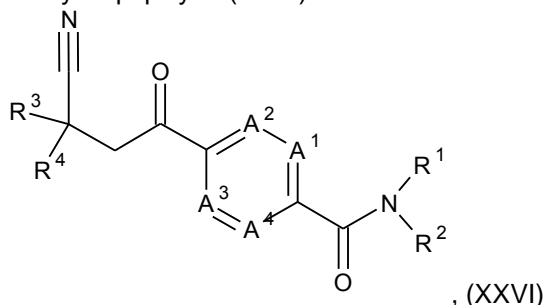
де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I) у будь-якому з пп. 1-9; або

сполука формули (XXIV):



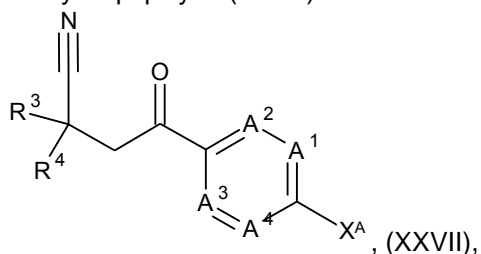
де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I) у будь-якому з пп. 1-9; а  $X^A$  означає атом галогену; або

сполука формули (XXVI):



де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I) у будь-якому з пп. 1-9; або

сполука формули (XXVII):



де  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^3$  та  $R^4$  відповідають визначенню для сполуки формули (I) у будь-якому з пп. 1-9; а  $X^A$  означає атом галогену.

11. Метод боротьби з комахами, акаридами, нематодами або молюсками, який полягає в обробці шкідника, місцезнаходження шкідника або рослини, чутливої до атаки шкідника,

достатньою для знищення комах, акарид, нематод або молюсків кількістю сполуки формули (I), визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

5 12. Інсектицидна, акарицидна, нематоцидна або молюскоцидна композиція, яка містить достатню для знищення комах, акарид, нематод або молюсків кількість сполуки формули (I), визначеної у будь-якому з пп. 1-9.

13. Інсектицидна, акарицидна, нематоцидна або молюскоцидна композиція згідно з п. 12, яка, крім того, містить певну додаткову біологічно активну сполуку.

10 14. Метод боротьби з комахами-шкідниками, присутніми всередині тварин або на них, який полягає в застосуванні ефективної кількості сполуки згідно з визначенням у будь-якому з пп. 1-9, або композиції, що містить вказану сполуку, щодо тварини.

15. Сполука згідно з будь-яким пп. 1- 9, або композиція, що містить вказану сполуку, для використання у боротьбі з комахами-шкідниками, що паразитують усередині організму або на шкірі тварин.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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