



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107445** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

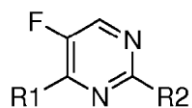
C07D 239/47 (2006.01)**C07D 403/12** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**A01P 3/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2010 10234	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(22) Дата подання заявки:	22.01.2009	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0 139 613, A, 02.05.1985 EP 0 332 579, A, 13.09.1989 US 3 868 373, A, 25.02.1975 GB 1 461 184, A, 13.02.1977 WO 03059916, A, 24.07.2003 EP 0 602 478, A, 22.06.1994 US 3 309 359, A, 14.03.1967 US 5 480 991, A, 02.01.1996 US 3 354 160, A, 21.11.1967 Jaworski Andrzej et al. JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE, 1990, no. 223, pp. 63-92 BIRESSI M GABRIELLA et al. GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, vol. 93, no. 10, 01.01.1963, pp. 1268-1278 IRIS WEMPEN et al. JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 83, no. 23, 1961, pp. 4755-4766 LAK S. JEONG et al. JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 18, 01.09.1993, pp. 2627-2638 KLOETZER WILHELM et al. MONATSHFTE FUR CHEMIE, SPRINGER VERLAG WIEN, AT, vol. 99, no. 2, 01.01.1968, pp. 847-860 ATKINS PAUL J. et al. JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 2: PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, GB, no. 2, 01.01.1972, pp. 155-160 Проценко Л. Д. и др. Журнал общей химии, Том 33, Вып. 2, 1963, стр. 537-542 Ивин Б. А. и др. Журнал общей химии, Том 35, Вып. 7, 1965, стр. 1303-1307 Кузьменко И. И. и др. Физиологически активные вещества, Вып. 20, 1988, стр. 7-10 SANEYOSHI M. et al. CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 01.11.1995, vol. 43, no. 11, pp. 2005-2009 SANEYOSHI M. et al. CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 29, no. 10, 01.01.1981, pp. 2769-2775 GELIJKENS C.F. et al. JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL SCIENCES AND APPLICATIONS, 01.10.1981, vol. 225, no. 2, pp. 291-299
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.01.2015		
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/011,799, 61/115,297		
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.01.2008, 17.11.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.11.2010, Бюл.№ 22		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.01.2015, Бюл.№ 1		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/031683, 22.01.2009		
(72) Винахідник(и): Бенко Золтан (US), Бібель Тімоті (US), Бро Ннека (US), Брайан Крісті (US), Девіс Джордж (US), Епп Джеффри (US), Лорсбах Бет (US), Мартін Тімоті (US), Мейєр Кевін (US), Надер Бассам (US), Оуєн В. (US), Побанс Марк (US), Руїс Джеймс (US), Сміт Фрісбі (US), Салленбергер Майкл (US), Вебстер Джеффри (US), Яо Ченлінь (US), Янг Девід (US)			
(73) Власник(и): ДАУ АГРОСАЙЄНСІЗ ЕЛЕПСІ, 9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268-1054, United States of America (US)			

(54) 5-ФТОРПІРИМІДИНОВІ ПОХІДНІ ЯК ФУНГІЦИДИ**(57)** Реферат:

UA 107445 C2

Даній винахід належить до галузі 5-фторпіримідинів і їх похідних і до застосування таких сполук як фунгіцидів.



I

Перехресне посилання на споріднені заявки

У даній заявці заявляється перевага пріоритету попередньої патентної заявки США, серійний № 61/011799, поданої 22 січня 2008 р., і попередньої патентної заявки США, серійний № 61/115297, поданої 17 листопада 2008 р.

5 Галузь техніки, до якої належить винахід

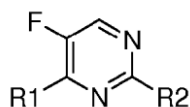
Даній винахід належить до галузі 5-фторпіримідинів і їх похідних і до застосування таких сполук як фунгіцидів.

Рівень техніки і суть винаходу

10 Фунгіциди являють собою сполуки природного або синтетичного походження, які використовують для догляду за рослинами і захисту рослин проти пошкодження, викликаного відповідними сільськогосподарськими грибами. Зазвичай один фунгіцид не може застосовуватися у всіх ситуаціях. Отже, дослідження продовжується з метою одержання фунгіцидів, які можуть мати кращу ефективність, більш зручні для застосування і є більш дешевими.

15 Даній винахід належить до 5-фторпіримідинових сполук і їх застосування як фунгіцидів. Сполуки згідно з даним винаходом можуть забезпечувати захист проти аскоміцетів, базидіоміцетів, дейцероміцетів і ооміцетів.

Один з варіантів здійснення даного винаходу може включати в себе сполуки формули I:



20 де R¹ являє собою -N(R³)R⁴;

R² являє собою -OR²¹;

R³ являє собою:

H;

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1-3 групами R⁵;

25 C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R⁵;

5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, тіазолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, триазолілу; при цьому кожний гетероароматичний цикл необов'язково заміщений 1-3 групами R³⁰;

30 імідазол, конденсований з ароматичним або гетероароматичним циклом, вибраним з групи, яка складається з бензолу, оксазолу, ізоксазолу, фурану, тіазолу, піримідину, піридину, піролу, піразину, тіофену; при цьому кожний ароматичний або гетероароматичний цикл необов'язково заміщений 1-3 групами R³⁰;

бензо[1,3]діоксоліл;

35 3H-ізобензофуран-1-оніл;

ціано;

C₃-C₆-алкініл, необов'язково заміщений 1-3 групами R⁵;

-C(=O)R⁶;

-C(=O)OCH₂C(=O)R⁸;

40 -C(=S)R⁶;

-C(=S)_nHR⁸;

-C(=O)_n(R⁸)R¹⁰;

-OR⁷;

-P(O)(OR¹⁵)₂;

45 -S(O)₂R⁸;

-SR⁸;

-Si(R⁸)₃;

-N(R⁹)R¹⁰;

-N=C(R¹⁵)R¹⁶;

50 -(CHR²²)_mR³⁷;

-(CHR²⁴)_mOR²⁹; або

-C(=NR¹⁶)SR¹⁶;

де m дорівнює цілому числу від 1 до 3;

R⁴ являє собою:

55 H;

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^5 ;

$-C(=O)R^6$; або

$-C(=O)_n(R^8)R^{10}$;

як альтернатива R^3 і R^4 , взяті разом, можуть утворювати:

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;

$=C(R^{12})_n(R^{13})R^{14}$;

$=C(R^{13})(R^{14})$;

$=C(R^{15})OR^{15}$;

10 $=S(R^{34})_2$; або

$=NR^{35}$;

R^5 незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_1 - C_4 -алкілтіо, C_1 - C_4 -галогеналкілтіо, аміно, C_1 - C_3 -алкіламіно, C_2 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_2 - C_6 -алкілкарбоніл, C_2 - C_6 -алкіламінокарбоніл, -ОН, N-метилпіперазин або C_3 - C_6 -триалкілсиліл;

R^6 незалежно являє собою H, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_5 -галогеналкіл, C_1 - C_5 -алкокси, C_1 - C_5 -галогеналкокси, C_2 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_1 - C_4 -алкоксіалкокси, C_2 - C_6 -алкіламінокарбоніл; 1-бензо[1,2,3]тіадіазол-7-іл, тіазоліл, бензил, феніл, фенокси або бензилокси, де тіазоліл, бензил, феніл, фенокси або бензилокси необов'язково можуть бути заміщені 1-3 групами R^{20} , 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;

R^7 являє собою H, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_1 - C_5 -галогеналкіл, бензил, який необов'язково може бути заміщений 1-5 групами R^{20} , $CHR^{18}C(O)OR^{19}$ або 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;

R^8 незалежно являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, C_2 - C_6 -діалкіламіно, феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{30} , або 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;

R^9 являє собою H, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, $-C(=O)R^{17}$ або феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ;

R^{10} являє собою H або C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл або феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ;

R^{11} незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -галогеналкілтіо, аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, C_2 - C_6 -діалкіламіно, C_2 - C_6 -алкоксикарбоніл або C_2 - C_6 -алкілкарбоніл;

R^{12} являє собою H або C_1 - C_4 -алкіл;

R^{13} і R^{14} незалежно являють собою H, ціано, -ОН, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкілкарбоніл, феніл або бензил, де феніл або бензил необов'язково можуть бути заміщені 1-3 групами R^{20} ;

як альтернатива R^{13} і R^{14} , взяті разом, можуть утворювати:

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} , або 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл;

як альтернатива R^{12} і R^{13} , взяті разом, можуть утворювати:

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;

R^{15} являє собою H або C_1 - C_6 -алкіл;

R^{16} являє собою H, C_1 - C_6 -алкіл або феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ;

як альтернатива R^{15} і R^{16} можуть бути взяті разом у вигляді $-(CH_2)_4$ - або $-(CH_2)_5$ -;

R^{17} являє собою H, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, феніл, фенокси або бензилокси, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{20} ;

R^{18} являє собою H, C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -галогеналкіл;

R^{19} являє собою H, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл або бензил;

R^{20} незалежно являє собою галоген, ціано, нітро, аміно, C_1 - C_6 -алкоксіалкокси, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -гідроксіалкіл, C_2 - C_6 -алкоксіалкіл, C_2 - C_6 -галогеналкоксіалкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_3 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -галогеналкініл, гідроксил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -галогеналкенілокси, C_3 - C_6 -алкінілокси, C_3 - C_6 -галогеналкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -галогеналкілтіо, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфоніл, C_2 - C_6 -алкенілтіо, C_2 - C_6 -галогеналкенілтіо, C_2 - C_6 -галогеналкенілсульфоніл, C_3 - C_6 -алкінілтіо, C_3 - C_6 -алкінілсульфоніл, C_3 - C_6 -галогеналкенілсульфоніл,

галогеналкінілсульфоніл, C₁-C₆-алкіламіно, C₂-C₈-діалкіламіно, C₃-C₈-діалкіламінокарбоніл, C₂-C₆-алкоксикарбоніл, C₂-C₆-алкілкарбоніл, C₃-C₆-триалкілсиліл, 2-[(E)-метоксііміно]-N-метилацетамідил, феніл, бензил, бензилокси, фенокси або 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, де кожний феніл, бензил, бензилокси, фенокси або 5- або 6-членний гетероароматичний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно

вибраними з груп R³¹;

R²¹ являє собою:

H;

C₁-C₁₄-алкіл;

C₁-C₆-галогеналкіл;

C₂-C₄-алкеніл;

C₂-C₄-галогеналкеніл;

C₃-C₄-алкініл;

C₃-C₄-галогеналкініл;

феніл, нафтил або тетрагідрохінолініл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 групами

R²⁰;

-(CHR²²)_mR²³;

-(CHR²⁴)_mC(O)OR²⁵;

-(CHR²⁴)_mC(O)R²⁶;

-(CHR²⁴)_mC(O)_n(R²⁷)R²⁸;

-(CHR²⁴)_mOR²⁹;

-(CHR²⁴)_mSR²⁹;

-(CHR²⁴)_mN(R²⁷)R²⁸;

-C(=O)R³²;

-N=C(R³²)(R³⁶);

-NR₂⁵C(=O)OR²⁵;

-Si(R⁸)₃;

-SO₂R³³;

C₂-C₆-алкоксикарбоніл;

C₂-C₆-алкіламінокарбоніл;

C₂-C₆-алкілкарбоніл;

цукри, вибрані з групи, яка складається з бета-D-глюкозатетраацетату, рамнози, фруктози і пентози; або

5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, піразолілу, тiazолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, триазолілу або ізоксазолілу, де кожний 5- або 6-членний гетероароматичний цикл необов'язково може бути заміщений 1-5 групами R²⁰;

R²² незалежно являє собою:

H;

галоген;

ціано;

нітро;

C₁-C₆-алкіл;

C₁-C₆-галогеналкіл;

феніл або бензил, необов'язково заміщений 1-3 групами R²⁰;

C₁-C₆-гідроксіалкіл;

C₂-C₆-алкоксіалкіл;

C₃-C₆-галогеналкініл;

C₂-C₆-алкеніл;

C₂-C₆-галогеналкеніл;

C₃-C₆-алкініл;

C₁-C₆-алкокси;

C₁-C₆-галогеналкокси;

C₁-C₆-алкілтію;

C₁-C₆-алкіламіно;

C₂-C₈-діалкіламіно;

C₃-C₆-циклоалкіламіно;

C₄-C₆-(алкіл)циклоалкіламіно;

C₂-C₆-алкілкарбоніл;

C₂-C₆-алкоксикарбоніл;

C₂-C₆-алкіламінокарбоніл;
 C₃-C₈-діалкіламінокарбоніл;
 C₃-C₆-триалкілсиліл;

5 гетероароматичні цикли з конденсованими кільцями, вибрані з групи, яка складається з бензотіофенілу, хінолінілу, ізохінолінілу, тієно[2,3-b]піридилу, 1-метил-1Н-тієно[2,3-c]піразолілу і бензоімідазолілу, де кожний з циклів може бути додатково заміщений 1-3 групами R²⁰; або

5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, тіазолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, триазолілу і тієнілу;

10 R²³ являє собою

H;

галоген;

C₁-C₆-алкіл;

C₁-C₆-галогеналкіл;

15 C₂-C₆-діалкіламіно;

феніл, необов'язково заміщений 1-5 групами R²⁰;

гетероароматичні цикли з конденсованими кільцями, вибрані з групи, яка складається з бензотіофенілу, хінолінілу, ізохінолінілу, тієно[2,3-b]піридилу, 1-метил-1Н-тієно[2,3-c]піразолілу, бензофуранілу і бензоімідазолілу, 2,3-дигідробензофуран-2-ілу, 4-метил-4Н тієно[3,2-b]пірол-5-ілу, 1-метил-1Н-індол-5-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-2-ілу, імідазо[2,1-b]тіазол-6-ілу, бензотіазол-2-ілу, бензо[b]тіофен-7-ілу і 1-метил-1Н-індазол-3-ілу, де кожний з циклів може бути додатково заміщений 1-3 групами R²⁰;

нафтил;

бензо[1,3]діоксоліл;

25 піролідиноніл;

оксетаніл;

C₁-C₆-алкілтіо, необов'язково заміщений 1-5 групами R²⁰;

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹; або

30 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, піразолілу, тіазолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, триазолілу, імідазолілу, тіофен-2-ілу і тіофен-3-ілу, де кожний гетероароматичний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰;

R²⁴ являє собою H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, бензил або феніл, де кожний з бензилу або фенілу необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰;

35 R²⁵ являє собою H, C₁-C₆-алкіл, феніл або бензил, необов'язково заміщений 1-3 групами R²⁰;

R²⁶ являє собою:

H;

C₁-C₆-алкіл;

40 C₁-C₆-алкокси;

феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R²⁰; або

5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, тіазолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, триазолілу і ізоксазолілу;

45 R²⁷ і R²⁸ незалежно являють собою:

H;

C₁-C₆-алкіл;

бензил або феніл, де кожний з бензилу або фенілу необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰; або

50 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R²⁹ являє собою:

H;

C₁-C₆-алкіл;

55 C₁-C₆-галогеналкіл;

C₁-C₆-алкоксіалкіл;

C₂-C₆-алкілкарбоніл;

бензил або феніл, де кожний з бензилу або фенілу необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰; або

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R³⁰ незалежно являє собою галоген, ціано, нітро, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₂-C₆-галогеналкоксіалкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-галогеналкеніл, C₃-C₆-алкініл, C₃-C₆-галогеналкініл, гідроксил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілокси, C₂-C₆-галогеналкенілокси, C₃-C₆-алкінілокси, C₃-C₆-галогеналкінілокси, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-галогеналкілсульфоніл, C₂-C₆-алкенілтіо, C₂-C₆-галогеналкенілтіо, C₂-C₆-галогеналкенілсульфоніл, C₃-C₆-алкінілтіо, C₃-C₆-алкінілсульфоніл, C₃-C₆-галогеналкінілсульфоніл, C₁-C₆-алкіламіно, C₂-C₈-діалкіламіно, C₃-C₈-діалкіламінокарбоніл, C₃-C₆-триалкілсиліл, тіазоліл, феніл, піримідиніл або піридил, де тіазоліл, феніл, піридил або піримідиніл необов'язково можуть бути заміщені 1-3 групами R²⁰;

R³¹ незалежно являє собою галоген, ціано, нітро, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₂-C₆-галогеналкоксіалкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-галогеналкеніл, C₃-C₆-алкініл, C₃-C₆-галогеналкініл, гідроксил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілокси, C₂-C₆-галогеналкенілокси, C₃-C₆-алкінілокси, C₃-C₆-галогеналкінілокси, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-галогеналкілсульфоніл, C₂-C₆-алкенілтіо, C₂-C₆-галогеналкенілтіо, C₂-C₆-галогеналкенілсульфоніл, C₃-C₆-алкінілтіо, C₃-C₆-алкінілсульфоніл, C₃-C₆-галогеналкінілсульфоніл, C₁-C₆-алкіламіно, C₂-C₈-діалкіламіно, C₃-C₈-діалкіламінокарбоніл або C₃-C₆-триалкілсиліл;

R³² незалежно являє собою:
C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₂-C₆-галогеналкоксіалкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-галогеналкеніл, C₃-C₆-алкініл, C₃-C₆-галогеналкініл, гідроксил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілокси, C₂-C₆-галогеналкенілокси, C₃-C₆-алкінілокси, C₃-C₆-галогеналкінілокси, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-галогеналкілсульфоніл, C₂-C₆-алкенілтіо, C₂-C₆-галогеналкенілтіо, C₂-C₆-галогеналкенілсульфоніл, C₃-C₆-алкінілтіо, C₃-C₆-алкінілсульфоніл, C₃-C₆-галогеналкінілсульфоніл, C₁-C₆-алкіламіно, C₂-C₈-діалкіламіно, C₃-C₈-діалкіламінокарбоніл, C₃-C₆-триалкілсиліл;

феніл, де фенільний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰; або

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R³³ незалежно являє собою:

C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, феніл або тієніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R²⁰; або

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R³⁴ являє собою:

C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₁-C₆-алкіламіно; або

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R³⁵ являє собою:

C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкілкарбоніл; або

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R³⁶ являє собою H, ціано, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, бензил або феніл, де кожний з бензилу або фенілу необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰;

як альтернатива R³² і R³⁶, взяті разом, можуть утворювати:

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹; і

R³⁷ незалежно являє собою:

H, галоген або феніл, необов'язково заміщений 1-5 групами R²⁰;

C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, гідроксил, C₁-C₆-алкокси або C₁-C₆-галогеналкокси; або

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹.

Ще один варіант здійснення даного винаходу може включати в себе фунгіцидну композицію для боротьби з грибами або запобігання ураженню грибами, що містить описані нижче сполуки і ботанічно прийнятну речовину-носії.

Ще один варіант здійснення даного винаходу може включати в себе спосіб боротьби з грибами або запобігання ураженню рослини грибами, спосіб, що включає в себе стадії нанесення фунгіцидно ефективною кількості однієї або більше описаних нижче сполук

щонайменше на один з грибків, одну з рослин, область, прилеглу до рослини, і насіння, адаптоване до відтворювання рослини.

5 Термін "алкіл" належить до нерозгалуженого, розгалуженого, або циклічного ланцюга з атомів вуглецю, включаючи метил, етил, пропіл, бутил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, пентил, гексил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і т.п.

Термін "алкеніл" належить до розгалуженого, нерозгалуженого або циклічного ланцюга з атомів вуглецю, що містить один або більше подвійних зв'язків, включаючи етеніл, пропеніл, бутеніл, ізопропеніл, ізобутеніл, циклогексеніл і т.п.

10 Термін "алкініл" належить до розгалуженого або нерозгалуженого ланцюга з атомів вуглецю, що містить один або більше потрійних зв'язків, включаючи пропініл, бутиніл і т.п.

Термін 'R', що застосовується в даному описі, належить до групи, яка складається з C₂₋₈-алкілу, C₃₋₈-алкенілу або C₃₋₈-алкінілу, якщо не вказано інакше.

Термін "алкокси" належить до замісника -OR.

Термін "алкоксикарбоніл" належить до замісника -C(O)-OR.

15 Термін "алкілкарбоніл" належить до замісника -C(O)-R.

Термін "алкілсульфоніл" належить до замісника -SO₂-R.

Термін "галогеналкілсульфоніл" належить до сульфонільного заміщення на алкілі, який частково заміщений атомами галогенів.

Термін "алкілтіо" належить до замісника -S-R.

20 Термін "алкіламінокарбоніл" належить до замісника -C(O)-N(H)-R.

Термін "діалкіламінокарбоніл" належить до замісника -C(O)-NR₂.

Термін "алкілциклоалкіламіно" належить до циклоалкіламіно-замісника, який заміщений алкільною групою.

Термін "триалкілсиліл" належить до -SiR₃.

25 Термін "ціано" належить до замісника -C≡N.

Термін "гідроксил" належить до замісника OH.

Термін "аміно" належить до замісника -NH₂.

Термін "алкіламіно" належить до замісника -N(H)-R.

Термін "діалкіламіно" належить до замісника -NR₂.

30 Термін "алкоксіалкокси" належить до -O(CH₂)_nO(CH₂)_n, де n дорівнює цілому числу від 1 до 3.

Термін "алкоксіалкіл" належить до алкокси-заміщення на алкілі.

Термін "галогеналкоксіалкіл" належить до алкокси-заміщення на алкілі, який може бути частково заміщений атомами галогенів.

Термін "гідроксіалкіл" належить до алкілу, який заміщений гідроксильною групою.

35 Термін "галогеналкокси" належить до замісника -OR-X, в якому X являє собою Cl, F, Br або I, або будь-яку їх комбінацію.

Термін "галогеналкіл" належить до алкілу, який заміщений Cl, F, I або Br, або будь-якою їх комбінацією.

40 Термін "галогеналкеніл" належить до алкенілу, який заміщений Cl, F, I або Br, або будь-якою їх комбінацією.

Термін "галогеналкініл" належить до алкінілу, який заміщений Cl, F, I або Br, або будь-якою їх комбінацією.

Термін "галоген" або "гало" належить до одного або декількох атомів галогенів, що визначаються як F, Cl, Br і I.

45 Термін "гідроксикарбоніл" належить до замісника -C(O)-OH.

Термін "нітро" належить до замісника -NO₂.

Термін "тієніл" належить до 5-членного ароматичного циклу з одним атомом сірки.

50 По всьому опису винаходу посилання на сполуки формули I також включає в себе оптичні ізомери і солі формули I, і їх гідрати. Зокрема, коли формула I містить алкільну групу з розгалуженим ланцюгом, зрозуміло, що такі сполуки включають в себе оптичні ізомери і їх рацемати. Типові солі включають в себе: гідрохлорид, гідробромід, гідройодид і т.п.

Фахівцям в даній галузі також зрозуміло, що якщо не вказано інакше, допустиме додаткове заміщення, за умови, що воно задовольняє правила хімічного зв'язування і енергії деформації, і продукт все ще має фунгіцидну активність.

55 Ще один варіант здійснення даного винаходу належить до застосування сполуки формули I для захисту рослини від пошкодження, що викликається фітопатогенним мікроорганізмом, або до обробки рослини зараженого фітопатогенним мікроорганізмом, що включає в себе нанесення сполуки формули I або композиції, що містить сполуку, на ґрунт, рослину, частину рослини, листя і/або насіння.

Додатково ще один варіант здійснення даного винаходу належить до композиції, застосовної для захисту рослини від пошкодження фітопатогенним мікроорганізмом і/або для обробки рослини, зараженої фітопатогенним мікроорганізмом, що містить сполуку формули I і ботанічно прийнятну речовину-носію.

5 Докладний опис даного винаходу

Сполуку згідно з даним винаходом можна наносити будь-яким з ряду відомих способів, або у вигляді сполук, або у вигляді складів, що містять сполуки. Наприклад, сполуки можна наносити на коріння, насіння або листя рослин для боротьби з різними грибками без збитку для ринкової вартості рослин. Речовини можна наносити в формі будь-якого з типів складів, що зазвичай

10 застосовуються, наприклад, у вигляді розчинів, обпилювачів, здатних вбирати вологу порошоків, сипких концентратів, або концентратів емульсій.

Сполуки згідно з даним винаходом переважно застосовуються в формі складу, що містить одну або декілька сполук формули I з ботанічно прийнятним носієм. Концентровані склади для нанесення можна диспергувати у воді або інших рідинах, або склади можуть являти собою

15 пилоподібні або гранульовані склади, які можна наносити без додаткової обробки. Склади можна одержувати згідно з процедурами, які є загальноприйнятими в галузі сільськогосподарських хімічних препаратів.

У даному винаході передбачається застосування всіх носіїв, за допомогою яких одну або декілька сполук можна одержувати у вигляді складу для доставки і застосування як фунгіциду. Зазвичай склади наносять у вигляді водних суспензій або емульсій. Такі суспензії або емульсії

20 можна одержувати з розчинних у воді складів, суспендованих у воді складів або емульгованих складів, які являють собою тверді речовини, зазвичай відомі як порошки, здатні вбирати вологу; або рідини, зазвичай відомі як концентрати емульсій, водні суспензії або концентрати суспензій. Як легко можна зрозуміти, можна використовувати будь-яку речовину, до якої можна додавати

25 дані сполуку, за умови, що вона забезпечує необхідну застосовність (корисність) без суттєвого впливу на активність таких сполук як протигрибкових засобів.

Здатні вбирати вологу порошки, які можна пресувати з утворенням диспергованих у воді гранул, містять однорідну суміш однієї або більше сполук формули I, інертний носій і поверхнево-активні речовини. Концентрація сполуки в здатному вбирати вологу порошку може

30 складати приблизно від 10 мас. процентів до приблизно 90 мас. процентів з розрахунку на загальну масу здатного вбирати вологу порошку, більш переважно - приблизно від 25 мас. процентів до приблизно 75 мас. процентів. При одержанні здатних вбирати вологу порошкоподібних складів сполук можна об'єднувати з будь-якою тонкоподрібненою твердою речовиною, такою як профіліт, тальк, крейда, гіпс, фулєрова земля, бентоніт, атапульгіт,

35 крохмаль, казеїн, глютен, монтморилонітові глини, діатомові землі, очищені силікати або т.п. При таких операціях тонкоподрібнений носій і поверхнево-активні речовини зазвичай змішують із сполукою (сполуками) і перемелюють.

Концентрати емульсій сполук формули I можуть містити відповідну концентрацію сполуки, таку як приблизно від 10 мас. процентів до приблизно 50 мас. процентів сполуки, у відповідній

40 рідині з розрахунку на загальну масу концентрату. Сполуки можна розчиняти в інертному носії, який являє собою або розчинник, що змішується з водою, або суміш незмішуваних з водою органічних розчинників і емульгаторів. Концентрати можна розбавляти водою і маслом з утворенням сумішей для розпилення в формі емульсій "масло-в-воді". Застосовні органічні розчинники включають в себе ароматичні вуглеводні, зокрема, висококиплячі нафталінові і

45 олефінові фракції нафти, такі як важкий лігроїн, збагачений ароматичними сполуками. Також можна застосовувати інші органічні розчинники, наприклад, терпенові розчинники, включаючи похідні каніфолі, аліфатичні кетони, такі як циклогексанон, і складні спирти, такі як 2-етоксіетанол.

Емульгатори, які можна тут переважно використовувати, можуть бути легко вказані

50 фахівцями в даній галузі і включають в себе різні неіоногенні, аніоногенні, катіоногенні і амфотерні емульгатори або суміш двох або більше емульгаторів. Приклади неіоногенних емульгаторів, застосовних при одержанні концентратів емульсій, включають в себе простий ефір поліалкіленгліколів і продукти конденсації алкіл- і арилфенолів, аліфатичних спиртів, аліфатичних амінів або жирних кислот з етиленоксидом, пропіленоксидами, такі як

55 етоксильовані алкілфеноли і карбоксильовані складні ефіри, солубілізовані поліолом або поліоксіалкіленом. Катіоногенні емульгатори включають в себе четвертинні сполуки амонію і солі амінів жирного ряду. Аніоногенні емульгатори включають в себе маслорозчинні солі (наприклад, кальцію) алкіларилсульфонових кислот, маслорозчинні солі або прості сульфатовані ефіри полігліколю і відповідні солі простого фосфатованого ефіру полігліколю.

Типові органічні рідини, які можна використовувати при одержанні концентратів емульсій сполук згідно з даним винаходом являють собою ароматичні рідини, такі як ксилольні, пропілбензоліні фракції; або змішані нафталінові фракції, мінеральні масла, заміщені ароматичні органічні рідини, такі як діоктилфталат; гас; діалкіламіді різних жирних кислот, зокрема, диметиламіді гліколів жирного ряду і похідні гліколів, такі як простий н-бутиловий ефір, простий етиловий ефір, або простий метиловий ефір діетиленгліколю і простий метиловий ефір метиленгліколю і т.п. Суміші двох або більше органічних рідин також можна використовувати при одержанні концентрату емульсії. Органічні рідини включають в себе ксилольні і пропілбензоліні фракції з ксиолом, найбільш переважним в деяких випадках. Поверхнево-активні диспергуючі засоби зазвичай використовуються в рідких складах в кількості від 0,1 до 20 мас. процентів з розрахунку на загальну масу диспергуючого засобу і одного або декількох сполук. Склади також можуть містити інші сумісні добавки, наприклад, регулятори росту рослин і інші біологічно активні сполуки, що застосовуються в сільському господарстві.

Водні суспензії містять суспензії однієї або більше водонерозчинних сполук формули I, диспергованих у водному носії, при концентрації в діапазоні приблизно від 5 до приблизно 50 мас. процентів, з розрахунку на загальну масу водної суспензії. Суспензії одержують шляхом тонкого розмелювання однієї або більше сполук і енергійного змішування розмеленої речовини і поверхнево-активних речовин, вибраних з тих самих типів, які обговорювалися вище, з носієм, що містить воду. Для збільшення густини і в'язкості водного носія можна додавати інші компоненти, такі як неорганічні солі і синтетичні або природні камеді.

Сполуки формули I також можна застосовувати у вигляді гранульованих складів, які, зокрема, застосовні для нанесення на ґрунт. Гранульовані склади зазвичай містять приблизно від 0,5 до приблизно 10 мас. процентів, з розрахунку на загальну масу гранульованого складу, сполуки (сполук), диспергованої в інертному носії, який цілком або здебільшого складається з грубодисперсної інертної речовини, такої як атапульгіт, бентоніт, діатоміт, глина або тому подібної дешевої речовини. Такі склади зазвичай одержують шляхом розчинення сполук у відповідному розчиннику і нанесення їх на гранульований носій, який заздалегідь відформований до відповідного розміру частинок в діапазоні приблизно від 0,5 до приблизно 3 мм. Відповідною розчинник являє собою розчинник, в якому сполука значно або повністю розчинна. Такі склади також можна одержувати шляхом виготовлення густої маси або паст з носія і сполуки і розчинника, і подрібнення і сушіння з одержанням необхідних гранульованих частинок.

Обпилювачі, що містять сполуки формули I, можна одержувати шляхом ретельного змішування однієї або більше сполук в порошкоподібній формі з відповідним пилоподібним сільськогосподарським носієм, наприклад, таким як каолінова глина, розмелена вулканічна порода і т.п. Обпилювачі можуть відповідно містити приблизно від 1 до приблизно 10 мас. процентів сполук з розрахунку на загальну масу обпилювача.

Склади можуть додатково містити допоміжні поверхнево-активні речовини для посилення осадження, змочування і проникнення сполук в цільову сільськогосподарську культуру і мікроорганізм. Такі допоміжні поверхнево-активні речовини необов'язково можна використовувати у вигляді компонента складу або у вигляді суміші з резервуара. Кількість допоміжної поверхнево-активної речовини зазвичай буде змінюватися від 0,01 до 1,0 об'ємного процента з розрахунку на об'єм води, що розпилюється, переважно від 0,05 до 0,5 об'ємних процентів. Відповідні допоміжні поверхнево-активні речовини включають в себе, але не обмежуються перерахованим, етоксильовані нонілфеноли, етоксильовані синтетичні або природні спирти, солі складного ефіру або сульфобурштинових кислот, етоксильовані органосилікони, етоксильовані аміни жирного ряду і суміші поверхнево-активних речовин з мінеральними або рослинними маслами. Склади також можуть включати в себе емульсії "масло-в-воді", такі як емульсії, описані в патентній заявці США, серійний № 11/495228, опис якої в явній формі включений в даний документ шляхом посилання.

Склади необов'язково можуть включати в себе комбінації, які містять інші пестицидні сполуки. Такі додаткові пестицидні сполуки можуть являти собою фунгіциди, інсектициди, гербіциди, нематодіциди, майтициди, артроподіциди, бактеріциди або їх комбінації, які сумісні із сполуками згідно з даним винаходом в середовищі, вибраному для нанесення, і не надають протидії активності даних сполук. Відповідно в таких варіантах здійснення винаходу інша пестицидна сполука використовується як додатковий токсикант для того ж самого або для іншого застосування пестициду. Сполуки формули I і пестицидна сполука зазвичай можуть бути присутніми в комбінації у ваговому відношенні від 1:100 до 100:1.

Сполуки згідно з даним винаходом також можна об'єднувати з іншими фунгіцидами з утворенням фунгіцидних сумішей і їх синергічних сумішей. Фунгіцидні сполуки згідно з даним

винаходом часто наносять разом з одним або декількома іншими фунгіцидами для боротьби з більш широким спектром небажаних хвороб. Коли сполуки застосовуються разом з іншим фунгіцидом (фунгіцидами), заявлені тут сполуки можна одержувати у вигляді Складу з іншим фунгіцидом (фунгіцидами), змішувати в резервуарі з іншим фунгіцидом (фунгіцидами) або наносити послідовно з іншим фунгіцидом (фунгіцидами). Інші такі фунгіциди можуть включати в себе 2-(тіоціанатометилтіо)бензотіазол, 2-фенілфенол, сульфат 8-гідроксихіноліну, антимицин, ампеломіцес, квіскваліс, азаконазол, азоксистробін, бактерії *Bacillus subtilis*, беналаксил, беноміл, бентіавалікарб-ізопропіл, бензиламінобензолсульфонатна сіль (BABS), бікарбонати, біфеніл, бісмертіазол, бітертанол, бластицидин-S, боракс, бордоська суміш (суміш Bordeaux), боскалід, бромуконазол, бупіримат, полісульфід кальцію, каптафол, каптан, карбендазим, карбоксин, карпропамід, карвон, хлоронеб, хлороталоніл, хлзолінат, штам *Coniothyrium minitans*, гідроксид міді, октаноат міді, оксихлорид міді, сульфат міді, сульфат міді (триосновний), оксид міді (I), ціазофамід, цифлуфенамід, цимоксаніл, ципроконазол, ципродиніл, дазомет, дебакарб, етиленбіс(дитіокарбамат) діамонію, дихлофлуанід, дихлорофен, диклоцимет, дикломецин, дихлоран, діетофенкарб, дифеноконазол, дифензокватіон, дифлуметорим, диметоморф, димоксистробін, диніконазол, диніконазол-M, динобутон, динокап, дифеніламін, дитіанон, додеморф, додеморф-ацетат, додин, додин в формі вільної основи, едифенфос, енестробін, епоксиконазол, етабоксам, етоксиквін, етридіазол, фамоксадон, фенамідон, фенаримол, фенбуконазол, фенфурам, фенгексамід, феноксаніл, фенпіклоніл, фенпропідин, фенпропіморф, фентин, фентину ацетат, фентину гідроксид, фербам, феримзон, флаузінам, флудіоксоніл, флуморф, флауопіколід, фторімід, флуоксастробін, флуквінказол, флусилазол, флусульфамід, флутоланіл, флутриафол, фолпет, формальдегід, фозетил, фозетил-алюміній, фуберідазол, фуралаксил, фураметпір, гуазатин, гуазатину ацетати, GY-81, гексахлорбензол, гексаконазол, гімексазол, імазаліл, імазалілу сульфат, імібенконазол, іміноктадин, іміноктадин-триацетат, іміноктадин-трис(албезилат), іпконазол, іпробенфос, іпродіон, іпровалікарб, ізопротіолан, казугаміцин, гідрат гідрохлориду казугаміцину, крезоксим-метил, манкопер, манкозеб, мандипропамід, манеб, мепаніпірим, мепроніл, хлорид ртуті, оксид ртуті, хлорид ртуті (I), металаксил, мефеноксам, металаксил-M, метам, метам-амоній, метам-калій, метам-натрій, метконазол, метасульфоккарб, метилйодид, метилізоціанат, метирам, метоміностробін, метрафенон, мілдіуміцин, міклобутаніл, набам, нітротал-ізопропіл, нуаримол, октилінон, офурак, олеїнова кислота (жирні кислоти), оризастробін, оксаксидил, оксин-мідь, окспоконазолу фумарат, оксикарбоксин, пефуразоат, пенконазол, пенцикурон, пентахлорфенол, лаурат пентахлорфенілу, пентіопірад, ацетат фенілртуті, фосфонова кислота, фталід, пікоксистробін, поліоксин В, поліоксини, поліоксорим, бікарбонат калію, сульфат калійгідроксихіноліну, пробеназол, прохлораз, процімідон, пропамоккарб, пропамоккарбу гідрохлорид, пропіконазол, пропінеб, проквіназид, протіоконазол, піраклостробін, піразофос, пірибутикарб, пірифенокс, піриметаніл, піроквілон, квінклоамін, квінксіфен, квінтозен, екстракт *Reynoutria sachalinensis*, силтіофам, симеконазол, 2-фенілфеноксид натрію, бікарбонат натрію, пентахлорфеноксид натрію, спіроксамін, сірка, SYP-Z071, SYP-048, дьогтьярні масла, тебуконазол, текназен, тетраконазол, тіабендазол, тифлузамід, тіофанат-метил, тирам, тіадиніл, толклофос-метил, толілфлуанід, триадимефон, триадименол, триазоксид, трициклазол, тридеморф, трифлуксистробін, трифлумізол, трифорин, тритіконазол, валідаміцин, вінклозолін, зинеб, зирам, зоксамід, штам грибів *Candida oleophila*, штам грибів *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, штам *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-дихлорфеніл)-2-(метоксиметил)сукцинімід, 1,2-дихлорпропан, гідрат 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетрафторацетону, 1-хлор-2,4-динітронафталін, 1-хлор-2-нітропропан, 2-(2-гептадецил-2-імідазолін-1-іл)етанол, 2,3-дигідро-5-феніл-1,4-дитіїн-1,1,4,4-тетраоксид, ацетат 2-метоксіетилртуті, хлорид 2-метоксіетилртуті, силікат 2-метоксіетилртуті, 3-(4-хлорфеніл)-5-метилроданін, 4-(2-нітропроп-1-еніл)фенілтіоціанат: ампропілфос, анілазин, азитирам, полісульфід барію, Bayer 32394, беноданіл, бенквінокс, бенталурон, бензамакрил; бензамакрил-ізобутил, бензаморф, бінапакрил, сульфат біс(метилртуті), оксид біс(трибутилолова), бутіобат, хромат/сульфат кадмію-кальцію-міді-цинку, карбаморф, СЕСА, хлобентіазон, хлораніформетан, хлорфеназол, хлорквінокс, клімбазол, біс(3-фенілсаліцилат) міді, хромат міді і цинку, куфранеб, сульфат мідь(II)гідразинію, цупробам, циклафурамід, ципендазол, ципрофурам, декафентин, дихлон, дихлзолін, диклобутразол, диметиримол, диноктон, диноссульфон, динотербон, дипіритіон, диталімфос, додицин, дразоксолон, EBP, ESBP, етаконазол, етем, етирим, фенаміносольф, фенапаніл, фенітропан, флуодержазол, фуркарбаніл, фурконазол, фурконазол-цис, фуемециклокс, фуорофанат, гліюдин, гризоофульвін, галакринат, Hercules 3944, гексилтіофос, ICIA0858, ізопамфос, ізоваледіон, мебеніл, мекарбінзид, метазоксолон, метфуроксам,

диціандіамід метилртуті, метсульфовакс, мілнеб, мукохлористий ангідрид, міклозолін, N-3,5-дихлорфенілсукцинімід, N-3-нітрофенілітаконімід, натаміцин, N-етилмеркурію-4-толуолсульфонанілід, біс(диметилдитіокарбамат) нікелю, ОСН, диметилдитіокарбамат фенілртуті, нітрат фенілртуті, фосдифен, протіокарб; протіокарбу гідрохлорид, піракарболід, піридинітрил, піроксихлор, піроксифур, квінацетол; квінацетол-сульфат, квіназамід, квінконазол, рабензазол, саліциланілід, SSF-109, сультропен, тецорам, тіадифлуор, тиціофен, тіохлорфенфім, тіофанат, тіоквінокс, тіоксімід, триаміфос, триаримол, тριαзбутил, трихлорамід, урбацід, XRD-563 і зариламід, IK-1140, NC-224 і будь-які їх комбінації.

Додатково сполуки згідно з даним винаходом можна об'єднувати з іншими пестицидами, включаючи інсектициди, нематоциди, майтициди, артроподициди, бактерициди або їх комбінації, які сумісні із сполуками згідно з даним винаходом в середовищі, вибраному для нанесення, і не надають протидії активності даних сполук, з утворенням їх пестицидних сумішей і синергічних сумішей. Фунгіцидні сполуки згідно з даним винаходом можна наносити разом з одним або декількома іншими пестицидами для боротьби з широким спектром небажаних сільськогосподарських шкідників. Коли сполуки застосовуються разом з іншими пестицидами, сполуки, що заявляються тут можна одержувати у вигляді складу з іншим пестицидом (пестицидами), змішувати в резервуарі з іншим пестицидом (пестицидами) або наносити послідовно з іншим пестицидом (пестицидами). Типові інсектициди включають в себе, але не обмежуються перерахованим: антибіотичні інсектициди, такі як алозамідин і турингінзін; макроциклічні лактонові інсектициди, такі як спінозад; авермектинові інсектициди, такі як абабектин, дорамектин, емабектин, епріномектин, івермектин і селамектин; милбеміцинові інсектициди, такі як лепібектин, мілбектин, мілбеміциноксим і моксидектин; арсеновмісні інсектициди, такі як арсенат кальцію, ацетоарсеніт міді, арсенат міді, арсенат свинцю, арсеніт калію і арсеніт натрію; рослинні інсектициди, такі як анабазин, азадирахтин, d-лімонен, нікотин, піретрини, цинерини, цинерин I, цинерин II, жасмолін I, жасмолін II, піретрин I, піретрин II, квасію, ротенон, ріанію і сабадила; карбаматні інсектициди, такі як бендіокарб і карбарил; бензофуранілметилкарбаматні інсектициди, такі як бенфуракарб, карбофуран, карбосульфат, декарбофуран і фураціокарб; диметилкарбаматні інсектициди димітан, диметилан, гиквінкарб і піримікарб; оксимкарбаматні інсектициди, такі як аланікарб, алдікарб, алдоксикарб, бутоксикарб, бутоксикарбоксим, метоміл, нітрилакарб, оксаміл, тазимкарб, тіокарбоксим, тіодикарб і тіофанокс; фенілметилкарбаматні інсектициди, такі як аліксикарб, амінокарб, буфенкарб, бутакарб, карбанолат, клоетокарб, дикрезил, діоксикарб, ЕМРС, етіофенкарб, фенетакарб, фенобукарб, ізопрокарб, метіокарб, метолкарб, мексикарбат, промацил, промеккарб, пропоксур, триметаккарб, ХМС і ксилілкарб; динітрофенольні інсектициди, такі як динекс, динопроп, динозам і DNOC; фторовмісні інсектициди, такі як гексафторсилікат барію, кріоліт, фторид натрію, гексафторсилікат натрію і сульфлурамід; формамідинові інсектициди, такі як амітраз, хлордимеформ, форметанат і формпаранат; інсектициди-фуміганти, такі як акрилонітрил, дисульфід вуглецю, тетрахлорид вуглецю, хлороформ, хлорпікрин, парадихлорбензол, 1,2-дихлорпропан, етилформіат, етилендібромід, етилендихлорид, етиленоксид, ціанід водню, йодметан, метилбромід, метилхлороформ, метиленхлорид, нафталін, фосфин, сульфурилфторид і тетрахлоретан; неорганічні інсектициди, такі як боракс, полісульфід кальцію, олеат міді, хлорид ртуті (I), тіоціанат калію і тіоціанат натрію; інгібітори синтезу хітину, такі як бістрифлурон, бупрофезин, хлорфлуазурон, циромазин, дифлубензурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлумурон, луфенурон, новалурон, новіфлумурон, пенфлурон, тефлубензурон і трифлумурон; імітатори ювенільних гормонів, такі як епофенонан, феноксикарб, гідропрен, кінопрен, метопрен, пірипроксифен і трипрен; ювенільні гормони, такі як ювенільний гормон I, ювенільний гормон II і ювенільний гормон III; агоністи гормонів линяння, такі як хромафенозид, галофенозид, метоксифенозид і тебуфенозид; гормони линяння, такі як α-екдізон і екдістерон; інгібітори линяння, такі як діофенолан; прекоцени, такі як прекоцен I, прекоцен II і прекоцен III; не віднесені до певної категорії регулятори росту комах, такі як дицикланіл; інсектициди-аналоги нерейзтоксину, такі як бенсультап, картап, тіоциклан і тіосультап; нікотинοїдні інсектициди, такі як флонікамід; нітрогуанідинові інсектициди, такі як клотіанідин, динотефуран, імідаклоприд і тіаметоксам; нітромаєтиленові інсектициди, такі як нітенпірам і нітіазин; піридилметиламінові інсектициди, такі як ацетаміприд, імідаклоприд, нітенпірам і тіаклоприд; хлорорганічні інсектициди, такі як бром-ДДТ, камфехлор, ДДТ, pp'-DDT, етил-DDD, HCH, гамма-HCH, ліндан, метоксихлор, пентахлорфенол і TDE; циклодієнові інсектициди, такі як алдрин, бромциклєн, хлорбіциклєн, хлордан, хлордекон, дієлдрин, ділор, ендосульфат, ендрин, HEOD, гептахлор, HHDN, ізобензан, ізодрин, келеван і мірекс; фосфаторганічні інсектициди, такі як бромфенвінфос, хлорфенвінфос, кротоксифос, дихлорвос, дикротофос, диметилвінфос, фоспірат, гептенофос, метокротофос, мевінфос, монокротофос,

налед, нафталофос, фосфамідон, пропафос, ТЕРР і тетрахлорвінфос; тіофосфаторганічні інсектициди, такі як діоксабензофос, фосметилан і фентоат; аліфатичні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як ацетіон, амітон, кадузафос, хлоретоксифос, хлормефос, демефіон, демефіон-О, демефіон-S, деметон, деметон-О, деметон-S, деметон-метил, деметон-О-метил, деметон-S-метил, деметон-S-метилсульфон, дисульфотон, етіон, етопрофос, IPSP, ізотіоат, малатіон, метакрифос, оксидеметонметил, оксидепрофос, оксидисульфотон, форат, сульфотеп, тербуфос і тіометон; аліфатичні амідні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як амідітін, ціантоат, диметоат, етоатметил, формотіон, мекарбам, ометоат, протоат, софамід і вамідотіон; оксимні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як хлорфоксим, фоксим і фоксимметил; гетероциклічні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як азаметифос, коумафос, коумітоат, діоксатіон, ендотіон, меназон, морфотіон, фозалон, піраклофос, піридафентіон і хінотіон; бензотіопіранові тіофосфаторганічні інсектициди, такі як дитикрофос і тикрофос; бензотриазинові тіофосфаторганічні інсектициди, такі як азинфос-етил і азинфос-метил; ізоіндольні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як діаліфос і фосмет; ізоксазольні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як ізоксатіон і золапрофос; піразолопіримідинові тіофосфаторганічні інсектициди, такі як хлорпразофос і піразофос; піридинові тіофосфаторганічні інсектициди, такі як хлорпірифос і хлорпірифос-метил; піримідинові тіофосфаторганічні інсектициди, такі як бутатіофос, діазинон, етримфос, ліримфос, піриміфос-етил, піриміфос-метил, примідофос, піримітат і тебупіримфос; хіноксалінові тіофосфаторганічні інсектициди, такі як хіналфос і хіналфос-метил; тіадіазольні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як атідатіон, літидатіон, метидатіон і протидатіон; триазольні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як ізазофос і триазофос; фенільні тіофосфаторганічні інсектициди, такі як азотоат, бромфос, бромфос-етил, карбофенотіон, хлортіофос, ціанофос, цитіоат, дикаптон, дихлофентіон, етафос, фамфур, фенхлорфос, фенітротіон, фенсульфотіон, фентіон, фентіон-етил, гетерофос, йодфенфос, мезулфенфос, паратіон, паратіон-метил, фенкаптон, фосніхлор, профенофос, протіофос, сульпрофос, темефос, трихлорметафос-3 і трифенофос; фосфонатні інсектициди, такі як бутонат і трихлорфон; фосфонотіоатні інсектициди, такі як мекарфон; фенілетилфосфонотіоатні інсектициди, такі як фонофос і трихлоронат; фенілфенілфосфонотіоатні інсектициди, такі як ціанофенфос, EPN і лептофос; фосфорамідатні інсектициди, такі як круфомат, фенаміфос, фостіетан, мефосфолан, фосфолан і піриметафос; фосфорамідотіоатні інсектициди, такі як ацефат, ізокарбофос, ізофенфос, метамідофос і пропетамфос; фосфородіамідні інсектициди, такі як димефокс, мазидокс, міпафокс і шрадан; оксадіазинові інсектициди, такі як індоксакарб; фталімідні інсектициди, такі як діаліфос, фосмет і тетраметрин; піразольні інсектициди, такі як ацетопрол, етипрол, фіпроніл, пірафлупрол, пірипрол, тебуфенпірад, толфенпірад і ваніліпрол; інсектициди на основі піретроїдних складних ефірів, такі як акринатрин, алетрин, біоалетрин, бартрин, біфентрин, біоетанометрин, циклетрин, циклопролтрин, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, гамма-цигалотрин, лямбда-цигалотрин, циперметрин, альфа-циперметрин, бета-циперметрин, тета-циперметрин, зета-циперметрин, цифенотрин, дельтаметрин, димефлутрин, диметрин, емпентрин, фенфлутрин, фенпіритрин, фенпропатрин, фенвалерат, есфенвалерат, флуцитринат, флувалінат, тау-флувалінат, фуретрин, іміпролтрин, метофлутрин, перметрин, біоперметрин, трансперметрин, фенотрин, пралетрин, профлутрин, піресметрин, ресметрин, біоресметрин, цисметрин, тефлутрин, тералетрин, тетраметрин, тралометрин і трансфлутрин; інсектициди на основі піретроїдних простих ефірів, такі як етофенпрокс, флуфенпрокс, галфенпрокс, протрифенбут і силафлуофен; піримідинамінові інсектициди, такі як флуфенерим і піримідифен; пірольні інсектициди, такі як хлорфенапір; інсектициди на основі тетранових кислот, такі як спіромезифен; інсектициди на основі тіосечовини, такі як діафентіурон; інсектициди на основі сечовини, такі як флукофурон і сулкофурон; і інсектициди, не віднесені до певної категорії, такі як клозантел, кротамітон, EXD, феназафлор, феноксакрим, флубендіамід, гідраметиллон, ізопротіолан, малонобен, метафлумізон, метоксadiaзон, ніфлуридид, піридабен, піридаліл, рафоксанід, триаратен і триазамат, і будь-які їх комбінації.

Додатково сполуки згідно з даним винаходом можна об'єднувати з гербіцидами, які сумісні із сполуками згідно з даним винаходом в середовищі, вибраному для нанесення, і не є антагоністичними по відношенню до активності даних сполук при утворенні пестицидних сумішей і їх синергічних сумішей. Для боротьби з широким спектром небажаних рослин фунгіцидні сполуки згідно з даним винаходом можна наносити разом з одним або декількома гербіцидами. Коли сполуки застосовують разом з гербіцидами, сполуки, що заявляються тут, можна одержувати у вигляді складу з гербіцидом (гербіцидами), змішувати в резервуарі з гербіцидом (гербіцидами) або наносити послідовно з гербіцидом (гербіцидами). Типові гербіциди включають в себе, але не обмежуються перерахованим: амідні гербіциди, такі як

алідохлор, бєфлубутамід, бензадокс, бензипрам, бромобутид, кафєнстрол, CDEA, хлортіамід, ципразол, димєтенамід, димєтенамід-Р, дифєнамід, єпроназ, єтніпромід, фєнтразамід, флупоксам, фомєсафєн, галосафєн, ізокарбамід, ізоксабєн, напропамід, напталам, пєтоксамід, пропізамід, хінонамід і тєбутам; анілідні гербіциди, такі як хлоранокрил, цисанілід, кломепроп, 5 ципромід, дифлufenікан, єтобєнзанід, фєнасулам, флуфєнацєт, флуфєнікан, мєфєнацєт, мєфлуїдід, мєтаміфоп, моналід, напроанілід, пєнтанохлор, піколїнафєн і пропаніл; арилаланінові гербіциди, такі як бєнзоїлпроп, флампроп і флампроп-М; хлорацєтанілідні гербіциди, такі як ацєтохлор, алахлор, бутахлор, бутєнахлор, дєлахлор, дієтатил, димєтахлор, мєтазахлор, мєтолахлор, S-мєтолахлор, прєтилахлор, пропахлор, пропісохлор, принахлор, 10 тєрбухлор, тєнілхлор і ксилахлор; сульфєнанілідні гербіциди, такі як бєнзофлуор, пєрфлуїдон, піримісульфан і профлуазол; сульфєнамідні гербіциди, такі як асулам, карбасулам, фєнасулам і оризалін; антибіотичні гербіциди, такі як біланафос; гербіциди на оснєві бєнзойної кїслоти, такі як хлорамбєн, дикамба, 2,3,6-ТВА і трикамба; гербіциди на оснєві піримідинілоксибєнзойної кїслоти, такі як біспірибак і піримінобак; гербіциди на оснєві піримідинілтїобєнзойної кїслоти, 15 такі як піритїобак; гербіциди на оснєві фталєвої кїслоти, такі як хлортал; гербіциди на оснєві піколїнової кїслоти, такі як амінопіралід, клопіралід і піклорам; гербіциди на оснєві хінолінкарбєнєвої кїслоти, такі як хінклорак і хінмєрак; арсєновмісні гербіциди, такі як какоділова кїслота, CMA, DSMA, гєксафлурат, MAA, MAMA, MSMA, арсєніт калїю і арсєніт натрію; бєнзоїлциклогєксандїєнові гербіциди, такі як мєзотрієн, сулкотрієн, тєфурилтрієн і 20 тємботрієн; бєнзофуранілалкілсульфєнатні гербіциди, такі як бєнфурєсат і єтофумєсат; карбаматні гербіциди, такі як асулам, карбокєсазол, хлорпрокарб, дихлормат, фєнасулам, карбутилат і тєрбукарб; карбанілатні гербіциди, такі як барбан, BCPC, карбасулам, карбєтамід, CEPС, хлорбуфам, хлорпрофам, CPPC, дєсмєдифам, фєнісофам, фєнмєдифам, фєнмєдифам-єтил, профам і свєп; циклогєксєноксимні гербіциди, такі як аллоксидим, 25 бутроксидим, клєтодим, клопроксидим, циклоксидим, профоксидим, сєтоксидим, тєпралоксидим і тралоксидим; циклопропілізокєсазольні гербіциди, такі як ізокєсахлортол і ізокєафлутол; дикарбокєсімідні гербіциди, такі як бєнзфєндїзон, цинїдон-єтил, флумєзин, флуміклорак, флуміокєсазин і флуміпропін; динїтроанілінові гербіциди, такі як бєнфлуралін, бутралін, динїтрамін, єталфлуралін, флухлоралін, ізопропалін, мєталпропалін, нїтралін, оризалін, 30 пєндимєталін, продїамін, профлуралін і трифлуралін; динїтрофєнольні гербіциди, такі як динєфєнат, динєпроп, динєсам, динєсєб, динєтєрб, DNOC, єтінєфєн і мєдинєтєрб; гербіциди на оснєві простєго дифєнілового єфіру, такі як єтокєсифєн; гербіциди на оснєві простєго нїтрофєнілового єфіру, такі як ацифлуорфєн, аклонїфєн, біфєнокє, хлємєтокєсифєн, хлорнїтрофєн, єтніпромід, фтордифєн, фторглікофєн, фторнїтрофєн, фомєсафєн, 35 фурилєксифєн, галосафєн, лактофєн, нїтрофєн, нїтрофлуорфєн і окєсифлуорфєн; дитїєкарбаматні гербіциди, такі як дєзємєт і мєтам; галєєновані алїфатичні гербіциди, такі як алєрак, хлорєпон, дєлапон, флупропанат, гєсахлорєцєтон, йодмєтан, мєтилбромід, монохлорєцєтова кїслота, SMA і TCA; імїдазолїєнові гербіциди, такі як імєзамєтабєнз, імєзамєкє, імєзапїк, імєзапїр, імєзаквін і імєзєтапїр; нєорганічні гербіциди, такі як сульфамат 40 амєнію, боракє, хлорат кальцію, сульфат мїді, сульфат залїза (II), азид калїю, цїанат калїю, азид натрію, хлорат натрію і сірчана кїслота; нїтрильні гербіциди, такі як бромєбонїл, бромєксинїл, хлорєксинїл, дихлєбєнїл, йодєбонїл, йєксинїл і піраклонїл; фосфорорганічні гербіциди, такі як амїпрофос-мєтил, анїєлєфос, бєнсулід, біланафос, бутамїфос, 2,4-DEP, DMPA, EBER, фєсамін, глєфосинат, гліфєсат і піпєрєфос; фєнокєсї-гербіциди, такі як бромєфєнокєсим, кломепроп, 2,4- 45 DEB, 2,4-DEP, дифєнєпєнтєн, дєсул, єрбєн, єтніпромід, фєнтєрацєл і трифєпєсим; фєнокєсієцєтові гербіциди, такі як 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-тієтил і 2,4,5-T; фєнокєсимєслєні гербіциди, такі як 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB і 2,4,5-TB; фєнокєспропієнові гербіциди, такі як клопроп, 4-CPP, дихлорпроп, дихлорпроп-Р, 3,4-DP, фєнєпроп, мєкопроп і мєкопроп-Р; арилєксифєнокєспропієнові гербіциди, такі як хлоразифєп, клєдїнафєп, клофєп, 50 цигалєфєп, диклєфєп, фєнокєапроп, фєнокєапроп-Р, фєнтїапроп, флуазифєп, флуазифєп-Р, галєксифєп, галєксїєп-Р, ізокєапірїфєп, мєтамїфєп, пропаквізєфєп, хїзалєфєп, хїзалєфєп-Р і трифєп; фєнілєндіамїєнові гербіциди, такі як динїтрамін і продїамін; піразолїльні гербіциди, такі як бєнзофєнап, піразолїнат, пірасульфєтєл, піразокєсифєн, пірокєсасульфєн і топрамєзон; піразолїлфєнільні гербіциди, такі як флуазєлат і пірафлуфєн; пірїдазїєнові гербіциди, такі як 55 крєдазїн, пірїдафєл і пірїдат; пірїдазїєноєнові гербіциди, такі як бромпіразєн, хлорїдазєн, дімїдазєн, флуфєнпїр, мєтфлуразєн, норфлуразєн, окєапіразєн і піданєн; пірїдїєнові гербіциди, такі як амінопіралід, клїєдїнат, клопіралід, дитїєпїр, флуорєксипїр, галєксидин, піклорам, піколїнафєн, пірїклор, тіазєпїр і трїклєпїр; піримїдїєндіамїєнові гербіциди, такі як іпрїмїдам і тієклорим; гербіциди на оснєві спєлук чєтвєртинного амєнію, такі як ципєркват, дієтамкват, 60 дїфєнзєкват, дїкват, морфамкват і паракват; тієкарбаматні гербіциди, такі як бутїлат, циклоат,

діалат, ЕРТС, еспрокарб, етіолат, ізополінат, метіобенкарб, молінат, орбенкарб, пебулат, просульфоккарб, пірибутикарб, сульфалат, тіобенкарб, тіокарбазил, триалат і вернолат; тіокарбонатні гербіциди, такі як димексано, EXD і проксан; гербіциди на основі тіосечовини, такі як метіурон; триазинові гербіциди, такі як дипропетрин, триазифлам і тригідрокситриазин; 5 хлортриазинові гербіциди, такі як атразин, хлоразин, ціаназин, ципразин, егліназин, іпазин, мезопразин, проціазин, прогліназин, пропазин, себутилазин, симазин, тербутилазин і триетазин; метокситриазинові гербіциди, такі як атратон, метометон, прометон, секбуметон, симетон і тербуметон; метилтіотриазинові гербіциди, такі як аметрин, азипротрин, ціанатрин, десметрин, диметаметрин, метопротрин, прометрин, симетрин і тербутрин; триазинонові гербіциди, такі як 10 аметридїон, амибузин, гексазинон, ізометіозин, метамітрон і метрибузин; триазольні гербіциди, такі як амітрол, кафенстрол, епроназ і флупоксам; триазолонові гербіциди, такі як амікарбазон, бенкарбазон, карфентразон, флукарбазон, пропоксикарбазон, сульфентразон і тіенкарбазон-метил; триазолопіримідинові гербіциди, такі як клорансулам, диклосулам, флорасулам, флуметсулам, метосулам, пеноксулам і піроксулам; урацильні гербіциди, такі як бутафенацил, 15 бромацил, флупропазил, ізоцил, ленацил і тербазил; 3-фенілурацили; гербіциди на основі сечовини, такі як бензтіазурон, кумілурун, циклурун, дихлоралсечовина, дифлуфензопір, ізонорурон, ізоурон, метабензтіазурон, монісоурон і норурон; гербіциди на основі фенілсечовини, такі як анізурун, бутурун, хлорбромурон, хлоретурон, хлортолурон, хлороксурон, даїмурун, дифеноксурон, димефурон, діурун, фенурун, флуометурон, флуотіурун, 20 ізопротурон, лінурун, метіурун, метилдимрон, метобензурун, метобромурон, метоксурон, монолінурун, монурон, небурон, парафлурун, фенобензурун, сидурун, тетрафлурун і тидіазурун; гербіциди на основі піримідинілсульфонілсечовини, такі як амідосульфурон, азимсульфурон, бенсульфурон, хлоримурон, циклосульфамурон, етоксисульфурон, флазасульфурон, флуцетосульфурон, флупірсульфурон, форамсульфурон, галосульфурон, імазосульфурон, мезосульфурон, нікосульфурон, ортосульфамурон, оксасульфурон, 25 примісульфурон, піразосульфурон, римсульфурон, сульфометурон, сульфосульфурон і трифлорисульфурон; гербіциди на основі триазинілсульфонілсечовини, такі як хлорсульфурон, циносульфурон, етаметсульфурон, йодосульфурон, метсульфурон, просульфурон, тіфенсульфурон, триасульфурон, трибенурун, трифлусульфурон і тритосульфурон; гербіциди 30 на основі тіадіазолілсечовини, такі як бутиурун, етидимурон, тебутіурун, тіазафлурун і тидіазурун; і гербіциди, не віднесені до певної категорії, такі як акролеїн, аліловий спирт, азафенідин, беназолін, бентазон, бензобіциклон, бутідазол, ціанамід кальцію, камбендихлор, хлорфенак, хлорфенпроп, хлорфлуразол, хлорфлуренол, цинметилін, кломазон, CPMF, крезол, орто-дихлорбензол, димепіперат, ендотал, флуоромідин, флуридон, флуорохлоридон, 35 флуртамон, флутіацет, інданофан, метазол, метилізотіоціанат, нипіраклофен, ОСН, оксадіаргіл, оксадіазон, оксазикломефон, пентахлорфенол, пентоксазон, ацетат фенілртуті, піноксаден, просульфалін, пірибензоксим, пірифталід, хінокламін, родетаніл, сулглікапін, тидіазимін, тридифан, триметурун, трипропіндан і тритак.

Ще один варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб боротьби з грибками або 40 спосіб запобігання ураженню грибками. Такий спосіб включає в себе нанесення на ґрунт, рослину, коріння, листя, насіння або місцезросташування грибків, або місцезросташування, в якому потрібно попереджувати ураження грибком (наприклад, нанесення на злакові рослини або виноградну лозу), фунгіцидно ефективною кількістю однієї або більше сполук формули I. Сполуки придатні для обробки різних рослин при фунгіцидно прийнятних рівнях, і в той самий 45 час вони виявляють низьку фітотоксичність. Сполуки можна застосовувати як захисний засіб, так і/або як ерадикант.

Встановлено, що сполуки мають значну фунгіцидну дію, особливо для сільськогосподарського застосування. Більшість сполук особливо ефективні для застосування відносно сільськогосподарських зернових культур і садових рослин.

50 Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що ефективність сполуки відносно згаданих вище грибків визначає загальну застосовність сполук як фунгіцидів.

Сполуки мають широкий спектр активності проти патогенних грибків. Типові патогени можуть включати в себе, але не обмежуються перерахованим, збудників плямистості листя пшениці (*Septoria tritici*, також відомий як *Mycosphaerella graminicola*), парші яблунь (*Venturia inaequalis*) і 55 церкоспороза листя цукрового буряка (*Cercospora beticola*), арахісу (*Cercospora arachidicola* і *Cercosporidium personatum*) і інших сільськогосподарських культур, і чорної сигатоки бананів (*Mycosphaerella fijiensis*). Точна кількість активної речовини для нанесення залежить не тільки від конкретної активної речовини, що підлягає нанесенню, але також від бажаної специфічної дії, видів грибків, з якими має бути боротьба, і стадії їх росту, а також від частини рослини або 60 іншого продукту, який зазнає контакту зі сполукою. Таким чином, всі сполуки і складі, що їх

містять, не можуть бути в рівній мірі ефективними при однакових концентраціях або проти одних і тих самих видів грибків.

Сполуки ефективні при застосуванні до рослин для заборони хвороби і в ботанічно прийнятній кількості. Термін "заборона хвороби і ботанічно прийнятна кількість" належить до кількості сполуки, яка знищує або стримує хворобу рослин, відносно яких потрібна боротьба з грибами, але не є суттєво токсичною для рослини. Така кількість зазвичай буде складати приблизно від 0,1 до приблизно 1000 ч/млн (частин на мільйон), переважно - від 1 до 500 ч/млн. Точна концентрація необхідної сполуки варіюється залежно від грибкового ураження, з яким ведеться боротьба, типу складу, що використовується, способу нанесення, конкретних видів рослин, кліматичних умов і т.п. Відповідна норма внесення зазвичай знаходиться в діапазоні приблизно від 0,10 до приблизно 4 фунти/акр (приблизно від 0,01 до 0,45 грама на квадратний метр, г/м²).

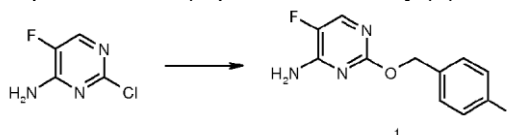
Будь-який заданий тут діапазон або необхідне значення може бути розширене або змінено без втрати необхідних ефектів, як очевидно фахівцеві в даній галузі для розуміння опису, що наводиться тут.

Сполуку формули I можна одержувати, застосовуючи добре відомі хімічні процедури. Проміжні продукти, що конкретно не згадуються в даному описі, або є в продажу і можуть бути одержані за допомогою описаних в хімічній літературі способів, або можуть бути легко синтезовані з вихідних речовин, що є в продажу з використанням стандартних процедур.

Наступні приклади представлені для ілюстрації різних аспектів сполук згідно з даним винаходом і не повинні тлумачитися як обмеження формули винаходу.

Приклади

Одержання 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-аміну (1):



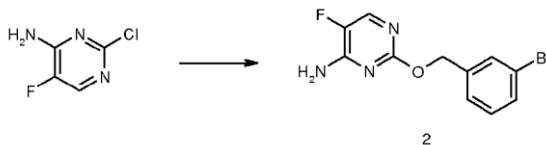
До розчину 4-фторбензилового спирту (2,56 г, 20,3 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) протягом 10 хв декількома порціями додавали 60 % NaH (0,813 г, 20,3 ммоль). До одержаного розчину при перемішуванні магнітною мішалкою додавали 2-хлор-5-фторпіримідин-4-амін* (2,00 г, 13,6 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі доти, поки не припиниться виділення газу. Потім реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі CEM Discover при 120 °C протягом 90 хв. Охолоджену реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, органічну фазу концентрували і продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (градієнт гексан/етилацетат), одержуючи при цьому 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-амін (1,66 г, вихід 52 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. (температура плавлення) 129-131 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,03 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,05 (шир.с, 2H); MC (ESI) m/z 238 (M+H)⁺.

*4-аміно-2-хлор-5-фторпіримідин можна придбати комерційним шляхом або одержати за допомогою відомих в літературі способів.

1. Hayashi T.; Kawakami T., японський патент JP 2005126389.

2. Durr G.J. J. Med. Chem. 1965, 8(2), 253.

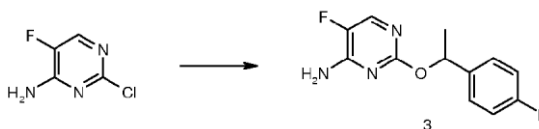
2-(3-Бромбензилокси)-5-фторпіримідин-4-іламін (2):



До суміші KO-t-Bu (1,0 М в t-BuOH, 1,36 мл, 1,36 ммоль) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали (3-бромфеніл)метанол (0,25 г, 1,36 ммоль). До одержаного розчину додавали 2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламін (0,10 г, 0,68 ммоль), суміш закривали пробкою і перемішували при 90 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою, і одержаний осад збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали водою, промивали циклогексаном і сушили у вакуумній сушильній шафі. Розчин сполуки в CH₂Cl₂ завантажували в колонку Biotage SCX і елюювали CH₂Cl₂ з подальшим додаванням 2,0 М розчину NH₃ в MeOH. Розчинник випарювали при зниженому тиску, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,100 г, 49 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: т.пл. 143-145 °C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (д, J=2,5 Гц, 1H),

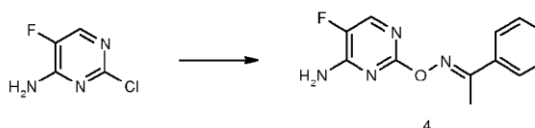
7,61 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,20 (шир.с, 2H); ГХ-МС (EI) m/z 297, 299 (M)⁺.

Одержання 5-фтор-2-[1-(4-фторфеніл)етокси]піримідин-4-іламіну (3):



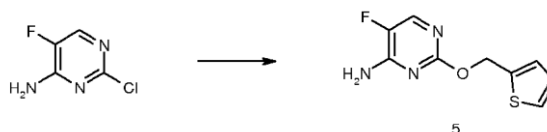
- 5 До суміші 4-аміно-2-хлор-5-фторпіримідину (11,10 г, 75,2 ммоль) в 1-(4-фторфеніл)етанолі (11,70 г, 82,8 ммоль) при перемішуванні магнітною мішалкою однією порцією додавали 1,0 М розчин КО-т-Бу в т-BuOH (82,8 мл, 82,8 ммоль), і одержану жовтувато-коричневу суміш нагрівали із зворотним холодильником і перемішували протягом 24 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, і одержане червоно-оранжеве масло очищували флеш-хроматографією (SiO₂, 0→10 % MeOH/CH₂Cl₂), одержуючи при цьому 5,5 г червоно-оранжевого масла. Одержане масло суспендували в суміші гексанів (100 мл) і перемішували протягом 16 годин. До суміші, що не змінилася, додавали воду (100 мл) і енергійно перемішували двофазну систему протягом 1 години. Одержану тверду речовину кремового кольору збирали вакуумним фільтруванням, промивали теплою водою (55 °С, 2×100 мл) і сушили у вакуумі при 55 °С протягом 16 годин, одержуючи при цьому 5-фтор-2-[1-(4-фторфеніл)етокси]піримідин-4-іламін (3,30 г, вихід 17,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 96-98 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 2H), 5,99 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 5,09 (шир.с, 2H), 1,61 (д, J=6,6 Гц, 3H); МС (ESI) m/z 252 (M+H)⁺, m/z 250 (M-H)⁻.

Одержання 1-фенілетанон-О-(4-аміно-5-фторпіримідин-2-іл)оксиму (4):



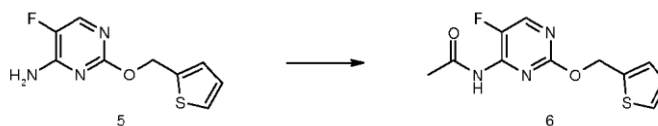
- 20 До суміші 4-аміно-2-хлор-5-фторпіримідину (0,10 г, 0,68 ммоль) і ацетофеноноксиму (0,092 г, 0,68 ммоль) в сухому ДМФА (3 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою в 5 мл посудині мікрохвильового реактора Biotage Initiator додавали NaNH (0,027 г 60 мас. % суспензії, 0,68 ммоль) в атмосфері N₂. Після припинення газовиділення одержану суміш герметично закривали кришкою з діафрагмою мікрохвильового реактора Biotage Initiator і нагрівали в мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator до 100 °С протягом 60 хвилин. Вміст посудини виливали в пробірку з водою (5 мл) і CH₂Cl₂ (5 мл) і нейтралізували декількома краплями 2N розчину HCl. Фази розділяли, і органічний екстракт сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали в потоці азоту. Сирий (неочищений) вміст очищували на діоксиді кремнію (градієнт EtOAc/гексани), і упарювали одержані фракції, одержуючи при цьому 0,057 г (34 %) 1-фенілетанон-О-(4-аміно-5-фторпіримідин-2-іл)оксим у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: т.пл. 163-165 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,42 (м, 3H), 5,25 (шир.с, 2H), 2,51 (с, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 247 (M+H)⁺.

Одержання 5-фтор-2-(тіофен-2-ілметокси)піримідин-4-іламіну (5):



- 35 До суміші 2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіну (2,00 г, 13,5 ммоль) і тіофен-2-ілметанолу (1,92 г, 16,9 ммоль) з якорем для магнітної мішалки в 20 мл реакційній посудині мікрохвильового реактора Biotage Initiator додавали КО-т-Бу (17,0 мл 1М розчину в т-BuOH, 17,0 ммоль). Одержану суміш герметично закривали кришкою з діафрагмою мікрохвильового реактора Biotage Initiator і нагрівали в мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator до 100 °С протягом 30 хв. Цикл нагрівання повторювали (2×), щоб сумарний час реакції становив 90 хв. Вміст посудини виливали в льодяну воду, і за допомогою 2N розчину HCl доводили рН до нейтрального значення. Одержану тверду речовину відфільтровувати і промивали водою (2×) і потім 20 %-ною сумішшю простий ефір/гексани (100 мл). Тверду речовину, що залишилася, сушили протягом ночі при 50 °С у вакуумі, одержуючи при цьому 4,17 г (68 %) 5-фтор-2-(тіофен-2-ілметокси)піримідин-4-іламіну у вигляді порошку світло-жовтого кольору: т.пл. 92-94 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,17 (шир.с, 2H); МС (ESI) m/z 226 (M+H)⁺.

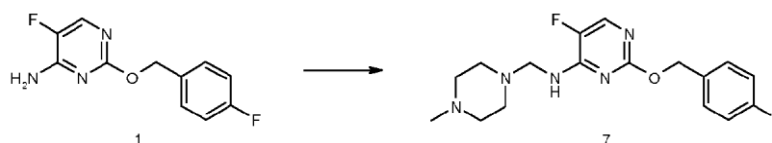
Одержання N-[5-фтор-2-(тіофен-2-ілметокси)піримідин-4-іл]ацетаміду (6):



У пробірці з нагвинчуваною кришкою об'ємом 2 драхми обробляли розчин 5-фтор-2-(тіофен-2-ілметокси)піримідин-4-іламіну (0,10 г, 0,4 ммоль) в CH_2Cl_2 ацетилхлоридом (0,032 г, 0,4 ммоль) і PS-NMM (0,42 г, 0,8 ммоль), полімерзв'язаним еквівалентом N-метилморфоліну (NMM).

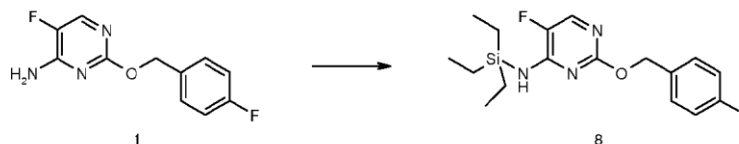
Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш фільтрували, і випарювали розчинник, одержуючи при цьому 0,084 г (75 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 134-136 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,86 (шир.с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 2,58 (с, 3H); МС (ESI) m/z 268 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Одержання [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-(4-метилпіперазин-1-ілметил)аміну (7):



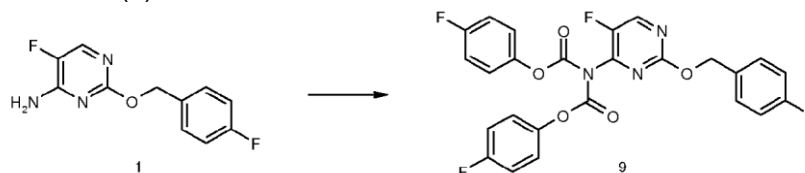
До суміші параформальдегіду (0,24 г, 8 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали N-метилпіперазин (0,80 г, 8,0 ммоль). Суспензію перемішували на орбітальному струшувачі протягом ночі при температурі навколишнього середовища, і потім додавали 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламін (0,47 г, 2,0 ммоль). Одержану суміш перемішували з п'ятниці по понеділок при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, і сирий (неочищений) залишок двічі промивали 50 %-ною сумішшю простий ефір/петролейний ефір і сушили в потоці N_2 , одержуючи при цьому 0,21 г (30 %) [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-(4-метилпіперазин-1-ілметил)аміну у вигляді твердої речовини бежового кольору: т.пл. 125-126 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,03 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,41 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,63 (шир.с, 4H), 2,47 (шир.с, 4H), 2,30 (с, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Одержання [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]триетилсиланіламіну (8):



До суміші 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,25 г, 1,05 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою при 0 °C додавали NaH (0,042 г 60 мас. % суспензія в мінеральному маслі, 1,05 ммоль). Коли виділення пухирців газу припинялося, за допомогою шприца по краплях (акуратно) додавали триетилсилілхлорид (0,158 г, 1,05 ммоль). Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш виливали в простий ефір і промивали сумішшю водного насиченого розчину бікарбонату натрію і насиченого розчину солі. Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали, одержуючи при цьому тверду речовину білого кольору. Одержану сиру (неочищену) речовину очищували на діоксиді кремнію за допомогою колонкової хроматографії (градієнт EtOAc/гексани), одержуючи при цьому 0,121 г (33 %) [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]триетилсиланіламіну у вигляді прозорого масла жовтого кольору: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,03 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,53 (с, 1H), 0,99 (м, 9H), 0,83 (м, 6H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Одержання складного 4-фторфенілового ефіру [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]біскарбамінової кислоти (9):

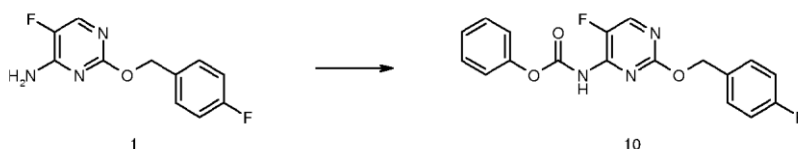


До охолоджуваної льодом суміші 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,25 г, 1,05 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали NaH (0,042 г

60 мас. % суспензії в мінеральному маслі, 1,05 ммоль). Після того, як виділення пухирців газу припинялося, по краплях додавали 4-фторфенілхлорформіат (0,184 г, 1,05 ммоль) у вигляді розчину в сухому ТГФ. Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш розподіляли між EtOAc і насиченим розчином солі. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали. Сиру (неочищену) речовину очищували на діоксиді кремнію, застосовуючи градієнт EtOAc/Hex і потім MeOH/EtOAc, одержуючи при цьому 0,054 г (14 %) складного 4-фторфенілового ефіру [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]біскарбамінової

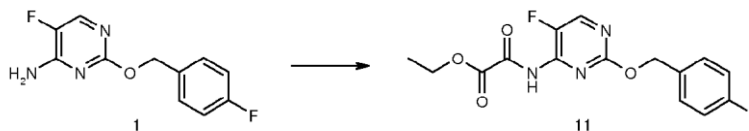
кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 103-105 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,08 (м, 10H), 5,40 (с, 2H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 514 (M+H)⁺.

Одержання складного фенілового ефіру [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]карбамінової кислоти (10):



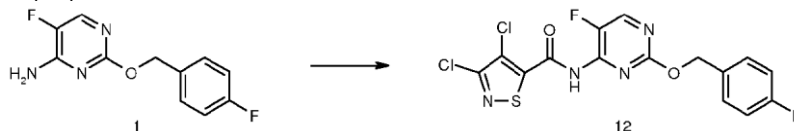
При перемішуванні до суміші 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,20 г, 0,84 ммоль) в сухому ТГФ (3 мл) при температурах льодяної бані додавали NaH (0,034 г 60 мас. % суспензії в мінеральному маслі, 0,84 ммоль). Коли виділення пухирців газу припинялося, одержану суміш за допомогою канюлі переносили (по краплях) при перемішуванні в охолоджувану льодом суміш дифенілкарбонату (1,8 г, 8,4 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл). Суміш перемішували протягом ночі, виливали в EtOAc і промивали насиченим водним розчином NH₄Cl з подальшим промиванням насиченим розчином солі. EtOAc-шар відділяли, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали. Сиру (неочищену) речовину очищували на силікагелі, застосовуючи градієнт EtOAc і суміші гексанів і одержуючи при цьому 0,063 г (21 %) складного фенілового ефіру [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]карбамінової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 129-131 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,43 (м, 5H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,02 (т, J=8,6 Гц, 2H), 5,38 (с, 2H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 358 (M+H)⁺.

Одержання складного етилового ефіру N-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]оксаламової кислоти (11):



До суміші 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,235 г, 0,99 ммоль), N-метилморфоліну на полістиролі (0,538 г, 1,24 ммоль) і CH₂Cl₂ (5 мл) додавали складний етиловий ефір хлороксооцтової кислоти (0,135 г, 0,99 ммоль) і перемішували одержану суміш на орбітальному струшувачі протягом 16 годин. Реакційний вміст фільтрували на кислотному SPE-картріджі і елюювали CH₂Cl₂. CH₂Cl₂-фільтрат упарювали, одержуючи при цьому 0,165 г (50 %) складного етилового ефіру N-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]оксаламової кислоти у вигляді прозорого масла: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,21 (шир.с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,03 (т, J=8,5 Гц, 2H), 5,40 (с, 2H), 4,48 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 338 (M+H)⁺.

Одержання [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]аміду 3,4-дихлорізоціазол-5-карбонової кислоти (12):

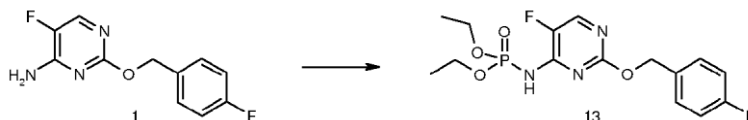


До суспензії 3,4-дихлорізоціазол-5-карбонової кислоти (0,15 г, 0,76 ммоль) в оксалилхлориді (2 мл) додавали каталітичну кількість диметилформаміду (2 краплі), і нагрівали суміш до 80 °C і перемішували протягом 2 годин. Надлишок оксалилхлориду видаляли на роторному випарнику. Тим часом 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламін (0,17 г, 0,68 ммоль) розчиняли в ТГФ (1 мл), обробляли LiHMDS (1 М розчин в ТГФ, 0,76 мл, 0,76 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. Додавали свіжоприготований 3,4-дихлортіазол-5-карбонілхлорид*, розчинений в ТГФ (1 мл), реакційну суміш закривали пробкою і перемішували протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, і необхідну сполуку екстрагували CH₂Cl₂ (3×5 мл). Об'єднані екстракти сушили над MgSO₄ і потім упарювали при зниженому тиску. Суміш елюювали CH₂Cl₂ через

аніонообмінну колонку для твердофазної екстракції і потім додатково очищували хроматографією із зворотною фазою, одержуючи при цьому [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]амід 3,4-дихлорізотіазол-5-карбонової кислоти (0,035 г, 12 %) у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору: т.пл. 87-90 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 5,25 (с, 2H); МС (ESI) m/z 417 ($\text{M}+\text{H}^+$), 415 ($\text{M}-\text{H}^-$).

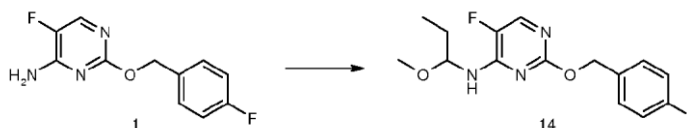
*Nagata T.; Kogure A.; Yonekura N.; Hanai R.; Kaneko L; Nakano Y., японський патент JP 2007211002 A

Одержання складного діетилового ефіру [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]фосфорамідинової кислоти (13):



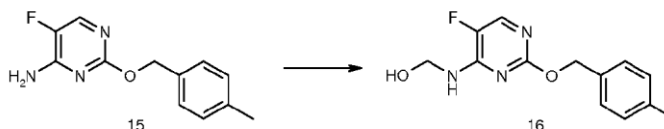
До розчину 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,10 г, 0,42 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою в атмосфері азоту додавали NaH (0,017 г 60 мас. % суспензії, 0,42 ммоль), і перемішували суміш доти, поки не припинялося виділення пухирців газу. По краплях додавали діетилхлорфосфат (0,073 г, 0,42 ммоль), і перемішували суміш при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш упарювали досуха, залишок розчиняли в EtOAc і промивали насиченим водним розчином NH_4Cl . Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали. Сиру (неочищену) речовину очищували на діоксиді кремнію (градієнт ацетон/ CH_2Cl_2), одержуючи при цьому 0,017 г (11 %) складного діетилового ефіру [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]фосфорамідинової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 109-111 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,03 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,18 (шир.с, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,25 (м, 4H), 1,38 (т, $J=7,1$ Гц, 6H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 374 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-(1-метоксипропіл)аміну (14):



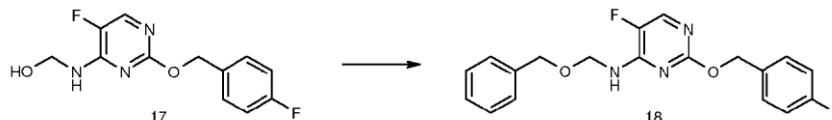
До розчину 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,10 г, 0,42 ммоль) в пропіональдегіді (2 мл) додавали каталітичну кількість камфорсульфонової кислоти. Суміш перемішували на орбітальному струшувачі при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім упарювали досуха. Додавали метанол (2 мл), і одержаний розчин нагрівали до 60 °С протягом 1 години. Після упарювання сирий продукт очищували хроматографією із зворотною фазою, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,030 г, вихід 24 %) у вигляді прозорого безбарвного масла: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 5,41 (дт, $J=9,9$ і 6,0 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,2 (шир.д, $J=10$ Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 1,88-1,60 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), ВЕРХ-МС 308 (ES^+), 310 (ES^+).

Одержання [5-фтор-2-(4-метилбензилокси)піримідин-4-іламіно]метанолу (16):



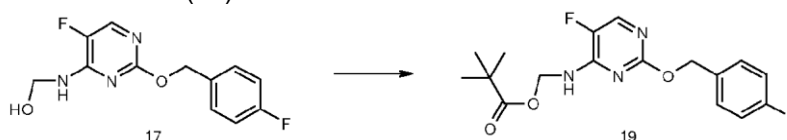
До розчину 5-фтор-2-(4-метилбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,10 г, 0,43 ммоль) в діоксані (2 мл) додавали параформальдегід (0,060 г, 2 ммоль), і перемішували суміш на орбітальному струшувачі при 90 °С протягом 16 годин, охолоджували і випарювали досуха. При очищенні хроматографією із зворотною фазою одержували 0,070 г (63 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 97-98 °С; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,94 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,97 (шир.с, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,04-4,99 (м, 2H), 3,39 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H); МС (ESI) m/z 264 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання бензилоксиметил-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]аміну (18):



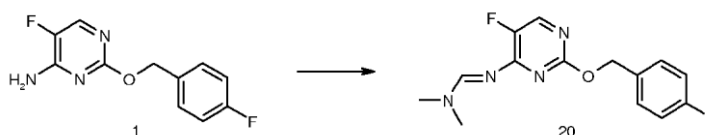
До суміші [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіно]метанолу (0,10 г, 3,7 ммоль) в бензиловому спирті (1 мл) додавали каталітичну кількість п-толуолсульфонової кислоти. Через 30 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли, і органічну частину сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали, одержуючи при цьому сирий (неочищений) продукт. При очищенні хроматографією із зворотною фазою одержували 0,094 г (70 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 64-66 °C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,93 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 5H), 7,08-7,00 (м, 2H), 5,81-5,70 (шир.м, 1H), 5,29 (с, 2H), 5,12 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,63 (с, 2H); МС (ESI) m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Одержання складного [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіно]метилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (19):



До суміші [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіно]метанолу (0,10 г, 0,37 ммоль) в піридин (2 мл) додавали триметилацетилхлорид (0,048 г, 0,40 ммоль), і перемішували суміш на орбітальному струшувачі при 60 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, упарювали досуха і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,078 г, вихід 60 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 134-135 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,17 (шир.т, $J=7$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 5,33 (с, 2H), 1,20 (с, 9H); ВЕРХ-МС m/z 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

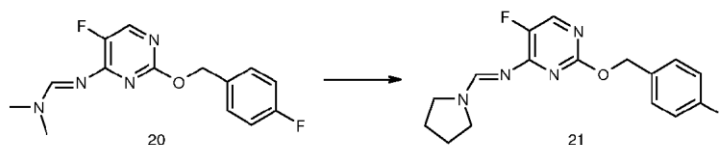
Одержання N'-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-N, N-диметилформамідину (20):



До розчину 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіну (1,00 г, 4,2 ммоль) в N, N-диметилформаміді (ДМФА, 20 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали N, N-диметилформаміддиметилацеталь (0,55 г, 4,6 ммоль) і продовжували перемішування 16 годин при кімнатній температурі. Розчин виливали в 100 мл льодяної води, після чого одержували білий осад. Суміш охолоджували при 0 °C протягом 1 години, і потім фільтрували, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (1,10 г, 89 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 113-115 °C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,65 (с, 1H), 8,04 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,07-6,98 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,16 (с, 3H); МС (ESI) m/z 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

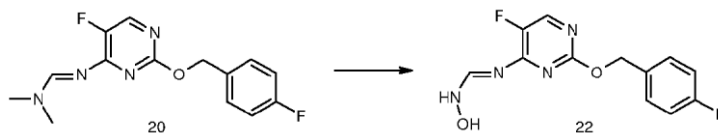
Розраховано теоретично для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: C - 57,53; H - 4,83; N-19,17. Знайдено: C - 57,67; H - 4,84; N-19,09.

Одержання [5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-[1-піролідин-1-ілметилен]аміну (21):



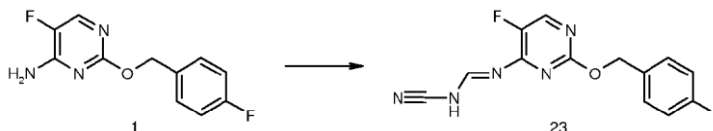
До розчину N'-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-N, N-диметилформамідину (0,10 г, 0,36 ммоль) в толуолі (2 мл) додавали піролідін (0,051 г, 0,72 ммоль) і каталітична кількість камфорсульфонової кислоти. Пробірку з газовідвідною трубкою поміщували на орбітальний струшувач, перемішували при 90 °C протягом 16 годин, охолоджували і упарювали вміст досуха. При очищенні хроматографією із зворотною фазою одержували вказану в заголовку сполуку (0,060 г, вихід 53 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 102-103 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (с, 1H), 8,06 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,73-3,62 (м, 4H), 2,07-1,96 (м, 4H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Одержання N-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-N'-гідроксиформамідину (22):



До розчину N'-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-N, N-диметилформамідину (0,10 г, 0,34 ммоль) в EtOH (2 мл) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,047 г, 0,68 ммоль), і перемішували суміш на орбітальному струшувачі протягом 1,5 годин при 50 °С. Реакційну суміш охолоджували і упарювали досуха. Додавали воду до одержання суспензії, яку фільтрували, виділяючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,090 г, вихід 94 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 169-171 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (шир.с, 2H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,11-7,02 (м, 3H), 5,35 (с, 2H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 281 (M+H)⁺, 279 (M-H)⁻.

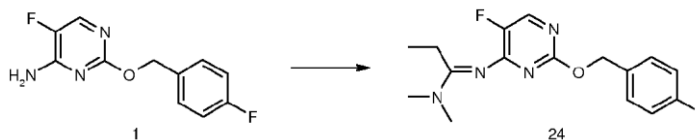
Одержання N-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-N'-ціаноформамідину (23):



Ціанамід (8,00 г, 190,0 ммоль) перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником в триетилортоформіаті (60 мл) протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і переганяли, одержуючи при цьому етил-N-ціаноїмідат (12,5 г, т. кипіння = 110-112 °С/45 мм Hg).^{*} До одержаного імідату (1 мл) додавали 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламін (0,05 г, 0,2 ммоль), нагрівали суміш при 90 °С протягом 4 годин, охолоджували, розбавляли хлороформом, фільтрували і упарювали. Сирий (неочищений) продукт очищували хроматографією із зворотною фазою, одержуючи при цьому 0,053 г (17 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: т.пл. 148-149 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,45 і 9,33 (шир.д, шир.с, J=10 Гц, 1H), 8,33 і 8,25 (2д, J=2 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,11-7,01 (м, 2H), 5,35 і 5,33 (2с, 2H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 290 (M+H)⁺, 288 (M-H)⁻.

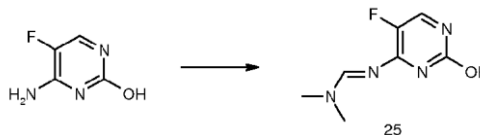
^{*} Bridsen Peter K. і Wang Xiaodong, Synthesis, 1995, 855-8.

Одержання N'-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-N, N-диметилпропіонамідину (24):



До розчину N, N-диметилпропіонамід (0,202 г, 2,0 ммоль) в CHCl₃ (2 мл) додавали оксихлорид фосфору (POCl₃; 0,066 г, 0,43 ммоль) і перемішували суміш на орбітальному струшувачі при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали триетиламін (0,22 г, 2,2 ммоль) і 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламін (0,10 г, 0,40 ммоль), і перемішували суміш при 50 °С протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури, розподіляли між хлороформом і водою, фази розділяли, і органічну частину упарювали при зниженому тиску. При очищенні хроматографією із зворотною фазою одержували вказану в заголовку сполуку (0,042 г, вихід 31 %) у вигляді масла жовтого кольору: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (с, 1H), 8,04 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,07-6,99 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,13 (с, 6H), 2,55 (кв, J=7,7 Гц, 2H), 1,15 (т, J=7,7 Гц, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 321 (M+H)⁺.

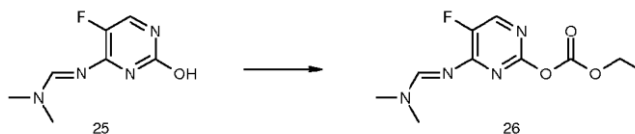
Одержання N'-(5-фтор-2-гідроксипіримідин-4-іл)-N, N-диметилформамідину (25):



До розчину 4-аміно-5-фторпіримідин-2-олу^{*} (4,00 г, 31,0 ммоль) в ДМФА (100 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали N, N-диметилформаміддиметилацеталь (4,00 г, 34,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин, розбавляли простим діетиловим ефіром (200 мл) і фільтрували. Твердий продукт промивали гептаном, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (5,23 г, вихід 92 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 240-243 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,7 (шир.с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,7 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,06 (с, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 185 (M+H)⁺, 183 (M-H)⁻.

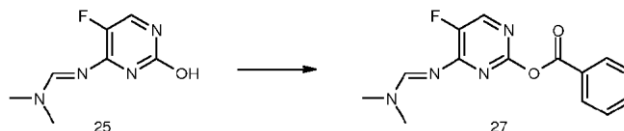
*4-аміно-5-фторпіримідин-2-ол можна придбати в продажу.

Одержання складного 4-(диметиламінометиленаміно)-5-фторпіримідин-2-ілетилового ефіру вугільної кислоти (26):



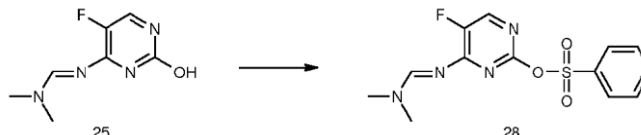
До розчину N'-(5-фтор-2-гідроксипіримідин-4-іл)-N, N-диметилформамідину (0,10, 0,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавали триетиламін (0,20 г, 2,0 ммоль) і етилхлорформіат (0,065 г, 0,60 ммоль), і перемішували суміш на орбітальному струшувачі при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 , і розчин промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали. Сирий (неочищений) продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт EtOAc /петролейний ефір) одержуючи при цьому 0,031 г (22 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 124-126 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (с, 1H), 8,19 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,35 (кв, $J=7,14$ Гц, 2H), 3,21 (с, 6H), 1,40 (т, $J=7,14$ Гц, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Одержання складного 4-(диметиламінометиленаміно)-5-фторпіримідин-2-ілового ефіру бензойної кислоти (27):



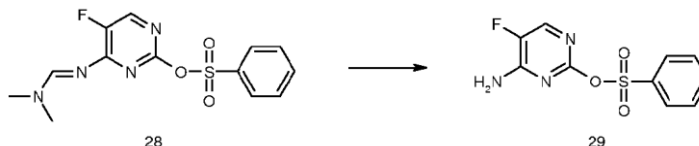
До суспензії N'-(5-фтор-2-гідроксипіримідин-4-іл)-N, N-диметилформамідину (0,10 г, 0,54 ммоль) в піридин (2 мл) додавали бензоїлхлорид (0,084 г, 0,60 ммоль), і перемішували суміш на орбітальному струшувачі протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO_3 , органічну фазу сушили над твердим MgSO_4 , фільтрували і упарювали, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,147 г, 94 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 136-138 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (с, 1H), 8,27 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 8,25-8,20 (м, 2H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,20 (с, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 289 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Одержання складного 4-(диметиламінометиленаміно)-5-фторпіримідин-2-ілового ефіру бензолсульфонової кислоти (28):



До суспензії N'-(5-фтор-2-гідроксипіримідин-4-іл)-N, N-диметилформамідину (0,10 г, 0,54 ммоль) в піридині (2 мл) додавали бензолсульфонілхлорид (0,106 г, 0,60 ммоль), і перемішували суміш на орбітальному струшувачі протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO_3 , і органічну фазу сушили над твердим MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. При очищенні хроматографією із зворотною фазою (градієнт $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) одержували вказану в заголовку сполуку (0,089 г, вихід 46 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 124-125 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (с, 1H), 8,12-8,07 (м, 3H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 3,21 (с, 6H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

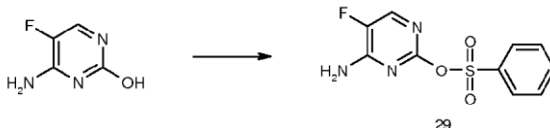
Одержання складного 4-аміно-5-фторпіримідин-2-ілового ефіру бензолсульфонової кислоти (29):



До розчину HCl в діоксані (3 мл 10 %-ного розчини) додавали складний 4-(диметиламінометиленаміно)-5-фторпіримідин-2-іловий ефір бензолсульфонової кислоти (0,090, 0,3 ммоль), і перемішували суміш на орбітальному струшувачі при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Розчинник видаляли випарюванням, залишок розчиняли в розчині діоксану і води (2,5 мл, 1:1) і обробляли насиченим водним розчином NaHCO_3 (0,5 мл). Через 16 годин

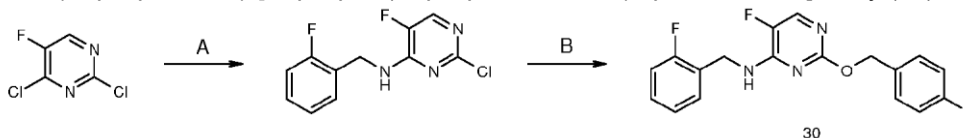
реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою, органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали розчинник, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,059 г, вихід 79 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 139-141 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05-8,00 (м, 3H), 7,90-7,75 (м, 3H), 7,70-7,63 (м, 2H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 268 (M+H) $^+$, 270 (M+H) $^+$.

Одержання складного 4-аміно-5-фторпіримідин-2-ілового ефіру бензолсульфонової кислоти (29):



До суспензії 5-фторцитозину (0,177 г, 1,4 ммоль) в піридині (5 мл) додавали бензолсульфонілхлорид (0,284 г, 1,6 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш упарювали досуха, і сиру (неочищену) речовину очищували хроматографією із зворотною фазою, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,106 г, вихід 29 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 145-146 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05-8,00 (м, 3H), 7,9-7,75 (м, 3H), 7,70-7,63 (м, 2H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 270 (M+H) $^+$, 268 (M-H) $^-$.

Одержання (2-фторбензил)-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]аміну (30):



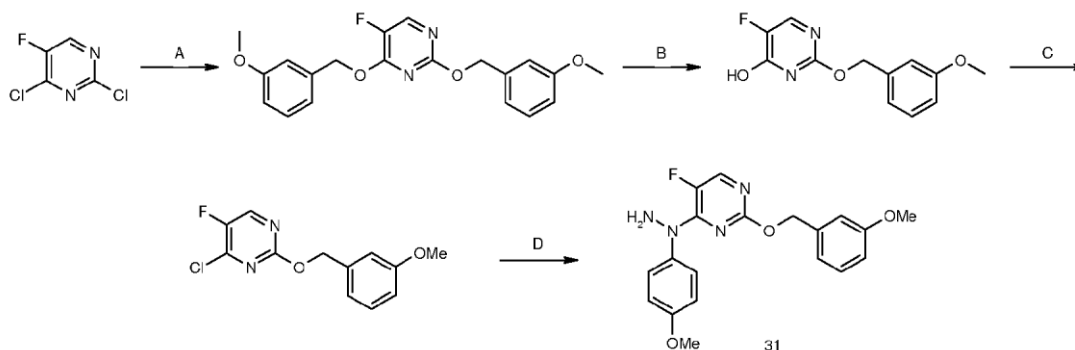
А) розчин 2,4-дихлор-5-фторпіримідину* (0,105 г, 0,63 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ обробляли при перемішуванні магнітною мішалкою 2-фторбензиламіном (0,085 г, 0,68 ммоль) і надлишком триетиламіну, і нагрівали одержану суміш при 80 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 і розбавленою HCl, органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи при цьому 0,157 г (97 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору: т.пл. 117-118 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (д, J=2,6, 1H), 7,47-7,27 (м, 2H), 7,21-7,01 (м, 2H), 5,54 (с, 1H), 4,76 (д, J=5,9, 2H); МС (ESI) m/z 256 (M+H) $^+$.

*2,4-дихлор-5-фторпіримідин можна придбати в продажу.

В) Розчин (2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-(2-фторбензил)аміну* (0,103 г, 0,40 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ обробляли 4-фторбензиловим спиртом (0,062 г, 0,49 ммоль) і 1,0 М розчином KO-т-Ву в т-BuOH (0,4 мл, 0,4 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C в герметично закритій пробірці протягом 18 годин, розподіляли між CH_2Cl_2 і водою; органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок очищували колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , 10>20 % EtOAc/петролейний ефір), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,157 г, 42 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 83-84 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (д, J=2,8, 1H), 7,45-7,27 (м, 5H), 7,15-6,96 (м, 5H), 5,37 (шир.с, 1H), 5,29 (с, 3H), 4,74 (д, J=5,9, 3H); МС (ESI) m/z 346 (M+H) $^+$.

*Singh R.; Argade A.; Payan D.G.; Clough J.; Keim H.; Sylvain C; Li, H.; Bhamidipati S., патентна заявка WO 2004014382 A1 20040219

Одержання 5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)-4-(1-(4-метоксифеніл)гідразиніл)піримідину (31):



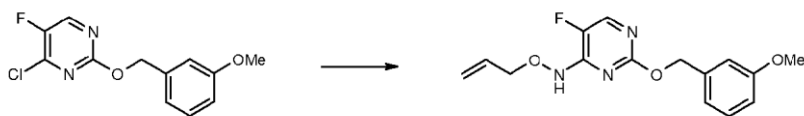
А) До суміші 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (5,04 г, 30,1 ммоль) і 3-метоксибензилового спирту (7,8 мл, 62,8 ммоль) в 250 мл круглодонній колбі додавали 1,0 М розчин КО-т-Бу в КО-т-Бу (66 мл, 66 ммоль). Спостерігалось значне екзотермічне виділення тепла, одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали насиченим розчином солі (50 мл × 2). Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. При кристалізації з гарячого EtOH одержували речовину, яку збирали на лійці з пористим фільтром і промивали EtOH, охолодженим льодом, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (7,94 г, 71 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 81-83 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,02 (м, 4H), 6,87 (дт, J=2,2, 7,8 Гц, 2H), 5,44 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,82 (с, 3H); МС (ESI) m/z 371 (M+H)⁺.

В) До суміші 5-фтор-2,4-біс-(3-метоксибензилокси)піримідину (7,9 г, 21,3 ммоль) і EtOH (21 мл) в 500 мл круглодонній колбі додавали 2,0 N розчин КОН у воді (85 мл, 170 ммоль). Приєднували зворотний холодильник і нагрівали реакційну суміш при 95 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш промивали Et₂O (2×50 мл) і потім підкислювали 1 N розчином HCl до pH 3. Одержану тверду речовину збирали на лійці з пористим фільтром. За допомогою подальшої екстракції надлишком EtOAc і концентрації при зниженому тиску одержували вказану в заголовку сполуку (3,63 г, 68 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 136-139; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,97 (шир.с, 1H), 7,87 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (м, 2H), 6,91 (дд, J=1,8, 8,0 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,74 (с, 3H); МС (ESI) m/z 251 (M+H)⁺.

С) В висушену в сушильному шафі 100 мл колбу Шленка завантажували 5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин-4-ол (3,63 г, 14,5 ммоль) і N, N-диметиланілін (3,7 мл, 29,2 мл). Додавали оксихлорид фосфору (POCl₃, 40 мл, 429 ммоль), і нагрівали одержаний розчин до 95 °С в атмосфері азоту. Через 2 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували до постійного об'єму при зниженому тиску і 50 °С. Залишок, що залишився, розбавляли в Et₂O (50 мл) і промивали 1N розчином HCl (2×50 мл). Шляхом концентрації при зниженому тиску одержували тверду речовину, яку промивали водою і збирали шляхом фільтрування у вакуумі. Вказану в заголовку сполуку (4,09 г, 105 %) виділяли у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 96-100 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,30 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,91 (дд, J=2,3, 8,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,75 (с, 3H); МС (ESI) m/z 269 (M+H)⁺.

Д) До суміші 4-хлор-2-(3-метоксибензил)-5-фторпіримідину (0,153 г, 0,568 ммоль) і гідрохлориду 4-метоксифенілгідразину (0,324 г, 1,85 ммоль) в етанолі (5 мл) додавали триетиламін (0,272, 2,69 ммоль), і нагрівали суміш до 50 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли Et₂O (50 мл). Et₂O-розчин промивали водою (2×50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок розтирали в Et₂O, одержуючи при цьому 5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)-4-(1-(4-метоксифеніл)гідразиніл)піримідин (0,113 г, вихід 54 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 121-123,5 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 3H), 5,25 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,74 (с, 3H); МС (ESI) m/z 371 (M+H)⁺, 354 (M-NH₂)⁻.

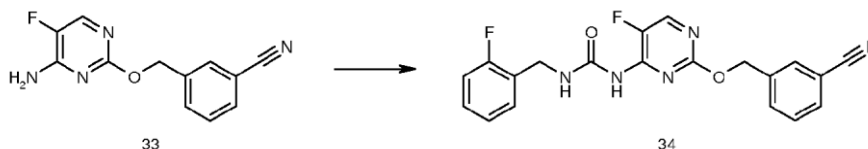
Одержання О-аліл-N-(5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин-4-іл)гідроксиламіну (32):



32

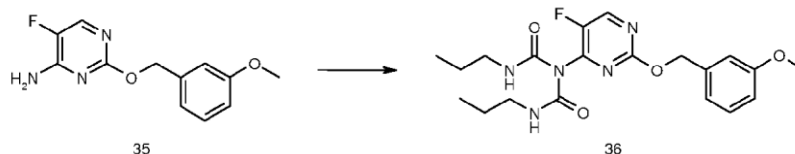
До суміші 4-хлор-2-(3-метоксибензил)-5-фторпіримідину (0,151 г, 0,558 ммоль) і гідрохлориду О-алілгідроксиламіну (0,201 г, 1,83 ммоль) в суміші 5:1 MeOH:CH₃CN (5 мл) додавали триетиламін (0,273 г, 2,70 ммоль), і нагрівали суміш при 50 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли Et₂O (50 мл). Органічний розчин промивали водою (2×50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. При очищенні флеш-хроматографією (SiO₂, 17 %→50 % EtOAc/рексан) одержували О-аліл-N-(5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин-4-іл)гідроксиламін (0,113 г, вихід 66 %) у вигляді безбарвного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (широкий синглет, 1H), 7,94 (широкий синглет, 1H), 7,28 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,95-7,03 (м, 2H), 6,88 (дд, J=2,5, 7,9 Гц, 1H), 5,97 (тдд, J=5,8, 10,6, 17,0 Гц, 1H), 5,32 (дд, J=1,5, 17,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 5,22 (дд, J=1,2, 10,6 Гц, 1H), 4,39 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H); МС (ESI) m/z 306 (M+H)⁺, 304 (M-H)⁻.

Одержання 1-[2-(3-ціанобензилокси)-5-фторпіримідин-4-іл]-3-(2-фторбензил)сечовини (34):



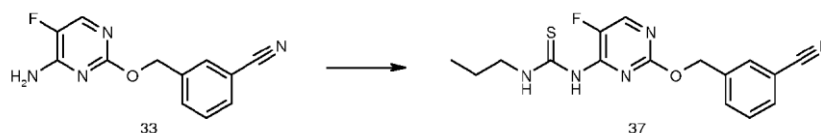
До суміші 3-(4-аміно-5-фторпіримідин-2-ілоксиметил)бензонітрилу (0,075 г, 0,31 ммоль) і 2-фторбензилізоціанату (0,59 мл, 0,46 ммоль) в сухому ДМФА (1,5 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали LiHMDS (1,0 М розчин в ТГФ, 0,31 мл, 0,30 ммоль). Пробірку закривали пробкою, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 8 годин. Додавали насичений водний розчин NH_4Cl (3 мл), і перемішували суміш протягом 4 годин. Гетерогенну суміш фільтрували, тверду речовину промивали гарячою водою, промивали E_2O і потім сушили у вакуумі, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,075 г, 62 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 177-178 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,04 (с, 1H), 8,90 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,85 (шир.с, 1H), 7,80 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,49 (д, $J=5,8$ Гц, 2H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 396,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 394,3 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Одержання 1-[5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин-4-іл]-(3'-пропілкарбамоил)-3-пропілсечовини (36):



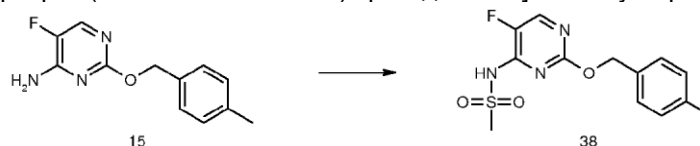
До суміші 5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин-4-іламіну (0,075 г, 0,30 ммоль) і пропілізоціанату (0,057 мл, 0,60 ммоль) в сухому ДМФА (1,5 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали LiHMDS (1,0 М розчин в ТГФ, 0,60 мл, 0,60 ммоль). Пробірку закривали пробкою, і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 8 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску, і сиру (неочищену) речовину очищували хроматографією із зворотною фазою, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,043 г, 10 %) у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору: т.пл. 75-78 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,29 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 2H), 6,90 (дд, $J=6,9$ Гц, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,74-3,68 (м, 2H), 3,15-3,10 (м, 2H), 1,58-1,44 (м, 4H), 0,89-0,85 (м, 6H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 420,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 418,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Одержання 1-[2-(3-ціанобензилокси)-5-фторпіримідин-4-іл]-3-пропілтіосечовини (37):



До суміші 3-(4-аміно-5-фторпіримідин-2-ілоксиметил)бензонітрилу (0,075 г, 0,31 ммоль) і пропілізотіоціанату (0,047 мл, 0,46 ммоль) в сухому ДМФА (1,5 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали LiHMDS (1,0 М розчин в ТГФ, 0,31 мл, 0,31 ммоль). Пробірку закривали пробкою, і перемішували реакційну суміш протягом 8 годин. У пробірку додавали насичений водний розчин NH_4Cl (3 мл), і перемішували суміш протягом 4 годин. Гетерогенну суміш фільтрували, тверду речовину промивали гарячою водою, промивали сумішшю гексанів і сушили у вакуумі, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,055 г, 52 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору: т.пл. 163-165 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,47 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,55 (дд, $J=12,4$, 6,8 Гц, 2H), 1,65-1,59 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,5$ Гц, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 346,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 344,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Одержання N-[5-фтор-2-(4-метилбензилокси)піримідин-4-іл]метансульфонаміду (38):

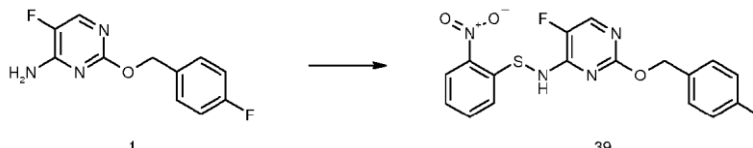


До розчину 5-фтор-2-(4-метилбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,100 г, 0,43 ммоль) в безводному ТГФ (4 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали LiHMDS (1,07 мл, 1,0 М

розчин, 1,07 ммоль), і перемішували одержаний оранжевий розчин протягом 20 хвилин. Додавали метансульфонілхлорид (0,108 г, 0,94 ммоль) у вигляді однієї порції, і перемішували каламутний, ясно-оранжевий розчин протягом 60 хвилин. Реакцію гасили насиченим розчином солі (5 мл) і відділяли ТГФ-фазу. Водну фазу екстрагували EtOAc (5 мл), і об'єднували органічні частини, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до оранжевого смолоподібного залишку. Залишок очищували флеш-хроматографією (SiO₂, 0→100 % EtOAc/гексани), одержуючи при цьому 0,034 г (26 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 145-148 °C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (с, 1H), 7,33 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,17 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,35 (с, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 312 (M+H)⁺, 310 (M-H)⁻.

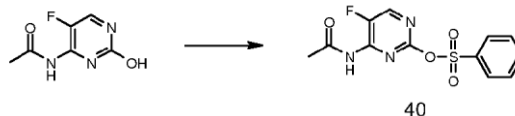
Одержання
нітрофеніл)тіогідроксиламіну (39):

N-[5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл]-S-(2-нітрофеніл)тіогідроксиламіну (39):



До розчину 5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іламіну (0,05 г, 0,2 ммоль) і 1,0 М розчину KO-t-Bu в t-BuOH (1,0 мл, 1,0 ммоль) додавали нітробензолсульфенілхлорид (0,044 г, 0,23 ммоль) у вигляді однієї порції, і перемішували одержаний коричневий розчин протягом 60 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (2 мл) і нейтралізували до pH 7 1N розчином HCl. Водну фазу екстрагували EtOAc (5 мл), органічні фази об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Сиру (неочищену) речовину очищували хроматографією із зворотною фазою, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,020 г, 26 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: т.пл. 184 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=7,25 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 6,88 (м, 2H), 6,23 (шир.с, 1H), 5,19 (с, 2H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 391 (M+H)⁺, 389 (M-H)⁻.

Одержання складного 4-ацетиламіно-5-фторпіримідин-2-ілового ефіру бензолсульфонової кислоти (40):

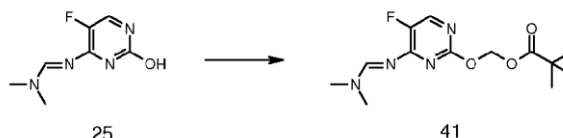


N-(5-фтор-2-гідроксипіримідин-4-іл)ацетамід* (200 мг, 1,17 ммоль) суспендували в піридині (5 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища. До суспензії при перемішуванні додавали бензолсульфонілхлорид (226 мг, 1,29 ммоль) і продовжували перемішування протягом 16 годин. Розчинник випарювали в потоці азоту, і залишок суспендували в дихлорметані (2-3 мл), поміщували безпосередньо в колонку з силікагелієм і елювали етилацетатом в петролейному ефірі (градієнт 0-50 %), виділяючи при цьому 180 мг, 0,58 ммоль (49 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 142-143 °C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,12-8,06 (м, 2H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 2,98 (с, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 312 (M+H)⁺, 310 (M-H)⁻.

*N-(5-фтор-2-гідроксипіримідин-4-іл)ацетамід можна приготувати відомими в літературі способами.

1. Duschinsky R., Fells E., Hoffer M. патент США 3309359

Одержання складного 4-(диметиламінометиленаміно)-5-фторпіримідин-2-ілоксиметилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти (41):



N'-(5-фтор-2-гідроксипіримідин-4-іл)-N, N-диметилформамідин (100 мг, 0,54 ммоль), карбонат цезію (196 мг, 0,60 ммоль) і хлорметилпівалат (90 мг, 0,6 ммоль) перемішували (струшували) разом в ДМФА (3 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали, одержуючи при цьому безбарвне масло, яке обробляли простим діетиловим ефіром (3-4 мл), одержуючи при цьому тверду речовину. Тверду речовину видаляли, ефірний розчин поміщували в колонку з силікагелієм і елювали етилацетатом в петролейному ефірі (градієнт 0-50 %), виділяючи при цьому 14 мг, 0,05 ммоль (9 %) вказаної в

заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 86-88 °C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,73 (с, 1H), 8,06 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 1,16 (с, 9H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Одержання N'-(5-фтор-2-метоксиметоксипіримідин-4-іл)-N, N-диметилформамідину (42):



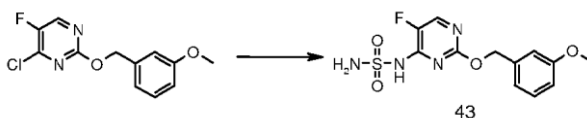
5

N'-(5-фтор-2-гідроксипіримідин-4-іл)-N, N-диметилформамідин (100 мг, 0,54 ммоль), карбонат цезію (196 мг, 0,60 ммоль) і простий бромметилметиловий ефір (75 мг, 0,6 ммоль) перемішували (струшували) разом в ДМФА (3 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали, одержуючи при цьому безбарвне масло, яке поміщували безпосередньо в колонку з силікагелієм і елюювали етилацетатом в петролейному ефірі (градієнт 0-80 %), виділяючи при цьому 23 мг, 0,1 ммоль (19 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,66 (с, 1H), 8,05 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,16 (с, 3H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

15

Одержання [5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин-4-іл]сульфаміду (43):



До розчину 4-хлор-5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідину* (1,3 г, 4,84 ммоль) в сухому ДМФА (5 мл) при перемішуванні магнітною мішалкою додавали заздалегідь змішану суспензію з 60 % NaN (0,45 г, 10,65 ммоль) і сульфаміду (0,93 г, 9,68 ммоль) в сухому ДМФА (5 мл). Одержану суспензію не зовсім білого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Потім одержану оранжеву суспензію нагрівали до 50 °C протягом 48 годин і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічний екстракт сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали. Сиру (неочищену) речовину очищували колонковою хроматографією з нормальною фазою діоксиду кремнію із застосуванням градієнта EtOAc/Hex і хроматографією із зворотною фазою із застосуванням градієнта $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, одержуючи при цьому [5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин-4-іл]сульфамід (115 мг, вихід 7,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 126-130 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,01 (д, $J=3,63$ Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,01 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); МС (ESI) m/z 326,9 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

20

25

30

*проміжний продукт 4-хлор-5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин одержували, як описано в синтезі 31.

Одержання 5-фтор-4-гідразиніл-2-(3-метоксибензилокси)піримідину (44):



44

У 125 мл колбу Ерленмейера завантажували 4-хлор-5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)піримідин (1,50 г, 5,58 ммоль) і EtOH (50 мл). Додавали моногідрат гідразину (900 мкл, 18,5 ммоль), і залишали одержану суміш перемішуватися при кімнатній температурі. Через 22 години реакційну суміш переносили в 500 мл колбу Ерленмейера і розбавляли водою (200 мл), після чого з розчину в осад починала випадати тверда речовина білого кольору. Після перемішування протягом 7 годин твердий продукт збирали на лійці з пористим фільтром і промивали надлишком води. Після сушіння на пористому фільтрі одержували вказану в заголовку сполуку (1,23 г, 83 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 103-106 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,92 (шир.с, 1H), 7,86 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94-7,01 (м, 2H), 6,87 (дд, $J=2,4$, 7,9 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,46 (шир.с, 2H), 3,74 (с, 3H); МС (ESI) m/z 265,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 263,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

35

40

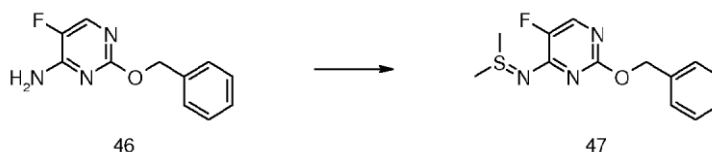
45

Одержання (Е)-5-фтор-2-(3-метоксибензилокси)-4-(2-(тіофен-2-ілметилен)гідразиніл)піримідину (45):



У 20 мл пробірку завантажували 5-фтор-4-гідразиніл-2-(3-метоксибензилокси)піримідин (74,7 мг, 0,283 ммоль), EtOH (2 мл), тіофен-2-карбальдегід (26 мкл, 0,284 ммоль) і 1 М розчин HCl в Et₂O (14 мкл, 0,014 ммоль) і нагрівали при 50 °С на струшувачі. Через 90 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували у високому вакуумі, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (77,8 мг, 77 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: т.пл. 136-139 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46 (шир.с, 1H), 8,50 (шир.с, 1H), 8,16 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=3,8, 4,8 Гц, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,88 (дд, J=2,4, 8,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,73 (с, 3H); МС (ESI) m/z 359,2 (M+H)⁺, 357,2 (M-H)⁻.

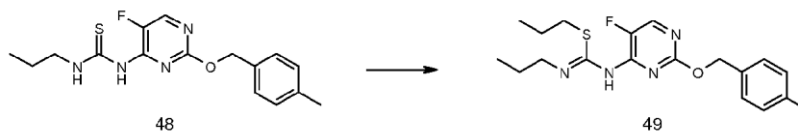
Одержання 2-(бензилокси)-4-[(диметил-λ⁴-сульфаніліден)аміно]-5- фторпіримідину (47):



У висушену в сушильному шафі 10 мл колбу Шленка завантажували 2-(бензилокси)-5-фторпіримідин-4-амін (101 мг, 0,462 ммоль), CH₂Cl₂ (2 мл) і диметилсульфід (75,0 мкл, 1,02 ммоль) і охолоджували до 0 °С на льодяній бані. Додавали N-хлорсукцинімід (122 мг, 0,914 ммоль), і залишали одержану суміш перемішуватися при 0 °С протягом 45 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали розчин NaOMe в MeOH (25 %-ний розчин, 360 мкл, 1,35 ммоль). Через 20 хвилин реакцію гасили водою (3 мл) і залишали перемішуватися протягом 1 години. Потім сиру (неочищену) реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂, промивали водою (50 мл × 2), сушили в над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували шляхом роторного випарювання, потім сушили у високому вакуумі, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (120 мг, 93 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: т.пл. 125-129 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,70 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,25-7,44 (м, 5H), 5,21 (с, 2H), 2,75 (с, 6H); МС (ESI) m/z 281,1 (M+H)⁺.

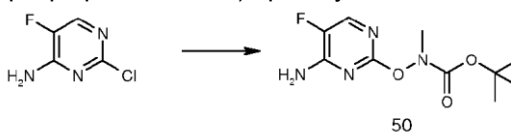
*Yamamoto Y.; Yamamoto H., J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 4128-4129.

Одержання 1-[5-фтор-2-(4-метилбензилокси)піримідин-4-іл]-2,3- дипропілізотіосечовини (49):



До розчину 1-[5-фтор-2-(4-метилбензилокси)піримідин-4-іл]-3- пропілтіосечовини (0,50 г, 1,40 ммоль) в CH₃CN (4 мл) додавали карбонат калію (0,20 г, 1,40 ммоль) при кімнатній температурі і при перемішуванні магнітною мішалкою, і перемішували суміш протягом 20 хвилин. При кімнатній температурі додавали N-пропілбромід (0,19 г, 1,40 ммоль), і перемішували одержану суміш протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли H₂O і екстрагували CH₂Cl₂ (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і випарювали розчинник. Сиру (неочищену) суміш очищували на діоксиді кремнію (градієнт EtOAc/гексани), і упарювали одержані фракції, одержуючи при цьому 0,335 г (63 %) 1-[5-фтор-2-(4-метилбензилокси)піримідин-4-іл]-2,3- дипропілізотіосечовини у вигляді в'язкої рідини блідо-жовтого кольору: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,56 (шир.с, 1H), 8,09 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 5,28 (с, 2H), 3,28 (дд, J=13,6, 6,5 Гц, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,62 (м, 4H), 1,0 (т, J=7,4 Гц, 4H); ВЕРХ-МС (ESI) m/z 377(M+H)⁺.

Одержання О-(4-аміно-5-фторпіримідин-2-іл)-трет-бутил-N-метил-N-гідроксикарбамату (50):



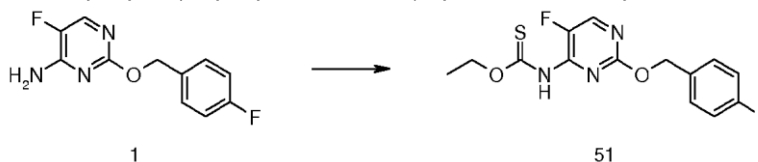
У пробірці з нагвинчуваною кришкою об'ємом 2 драхми розчин 4-аміно-2-хлор-5-фторпіримідину (0,1 г, 0,68 ммоль) і трет-бутил-N-метил-N-гідроксикарбамату* (0,11 г, 0,75

ммоль) обробляли 1,0 М розчином KO-*t*-Bu в *t*-BuOH (1,0 мл, 1,0 ммоль) у вигляді однієї порції, одержаний розчин жовтого кольору нагрівали при 100 °С і перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, екстрагували EtOAc (3×5 мл) і випарювали розчинник. Сиру (неочищену) суміш очищували хроматографією із зворотною фазою, одержуючи при цьому 0,10 г (56,9 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору: т.пл. 123-125 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,26 (шир.с, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,43 (с, 9H); МС (ESI) m/z 259 (M+H)⁺.

*трет-бутил-N-метил-N-гідроксикарбамат можна одержувати відомими в літературі способами:

1. Carrasco MR; Braun R. T.; Serafimova I, M; Silva O, J. Org. Chem., 2003, 68 (1), 195.

Одержання О-етил-5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-ілкарбамотіоату (51):



5-Фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-амін (300 мг, 1,26 ммоль) перемішували з хлороформом (25 мл) і водою (12 мл). Додавали бікарбонат натрію (870 мг, 10,12 ммоль) з подальшим додаванням по краплях тіофосгену (218 мг, 1,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім розбавляли хлороформом (20 мл) і розділяли фази. Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували на роторному випарнику до 1/3 об'єму. До одержаного розчину сирого ізотіоціанату в хлороформі додавали абсолютний етанол (10 мл), і нагрівали суміш в герметично закритій пробірці протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували і очищували флеш-хроматографією на діоксиді кремнію, одержуючи при цьому 45 мг (11 %) О-етил-5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-ілкарбамотіоату у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору: т.пл. 109-119 °С; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,30 (шир.с, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,66 (кв, J=6 Гц, 2H), 1,45 (т, J=6 Гц, 3H); ВЕРХ-МС (ESI): m/z 326 (ES⁺).

Одержання N-(5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл)етантіоаміду (53):



N-(5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл)ацетамід (50 мг, 0,42 ммоль) перемішували з 1,2-дихлоретаном (3 мл) і реагентом Лавессона (170 мг, 0,42 ммоль) в посудині для мікрохвильового реактора Biotage Initiator[®]. Посудину нагрівали в мікрохвильовому реакторі Biotage Initiator[®] до 100 °С протягом 5 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури, вміст посудини фільтрували і розбавляли CH₂Cl₂. Потім реакційну суміш промивали насиченим розчином солі, і розділяли шари. Органічний екстракт сушили на діоксиді кремнію і очищували флеш-хроматографією. Фракції, що містять продукт, потім упарювали досуха і знову очищували за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою, одержуючи при цьому 4 мг N-(5-фтор-2-(4-фторбензилокси)піримідин-4-іл)етантіоаміду (4 %) у вигляді схопідібної речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,34 (шир., 1H), 8,29 (д, J=3 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 3,13 (с, 3H); ВЕРХ-МС (ESI): m/z 294 (ES⁺).

Протоколи біологічних випробувань

1. Оцінка фунгіцидної активності: плямистість листя (мікосферельоз) пшениці (*Mycosphaerella graminicola*; анаморф: *Septoria tritici*; Байєрівський код SEPTTR):

Рослини пшениці (сорт Юма) вирощували з насіння в теплиці, в ґрунтосуміші, що складається з 50 % мінералізованого ґрунту Metro mix/50 % ґрунту без Metro mix доти, поки повністю не з'являвся перший лист при 7-10 паростків на горщикок. Такі рослини інокулювали водною суспензією спор грибка *Septoria tritici* або перед обробкою фунгіцидами, або після неї. Після інокуляції рослини витримували при 100 % відносній вологості (один день в темряві в зрошуваній камері з подальшими двома-трьома днями в освітленій зрошуваній камері), даючи можливість спорам прорости і інфікувати листя. Потім рослини переносили в теплицю для розвитку хвороби.

2. Оцінка фунгіцидної активності: плямистість (церкоспороз) листя цукрового буряка (*Cercospora beticola*; Байєрівський код CERCBE):

Цукровий буряк (сорт НН-88) вирощували в ґрунті без суміші Metro mix в теплиці. Спори збирали з поверхні зволоженого інфікованого листа шляхом промивання цілісного листа у воді і подальшого фільтрування через два шари марлі. Молоді паростки інокулювали суспензією спор. Рослини витримували в темному зрошуваному приміщенні протягом 48 годин і потім поміщували під пластиковий ковпак в теплиці з температурою 26 °С.

3. Оцінка фунгіцидної активності: плямистість листа (мікосферельоз) арахісу (*Mycosphaerella arachidis*; Байєрівський код MYCOAR; анаморф: *Cercospora arachidicola*):

Паростки арахісу (сорт Star) вирощували в ґрунті без Metro mix. Спори збирали з поверхні зволоженого інфікованого листа шляхом промивання суцільного листа у воді і подальшого фільтрування через два шари марлі. Молоді паростки інокулювали суспензією спор. Рослини витримували в темному зрошуваному приміщенні протягом 48 годин і потім поміщували під пластиковий ковпак в теплиці з температурою 26 °С.

4. Оцінка фунгіцидної активності: парша яблунь (збудник - *Venturia inaequalis*; Байєрівський код VENTIN):

Паростки яблунь (сорт McIntosh або Golden Delicious) вирощували в ґрунтосуміші Metro mix в теплиці. Спори грибка збирали з тканини інфікованого листа. Рослини інокулювали суспензією спор. Рослини поміщували в зрошуване приміщення з відносною вологістю 100 % на 24 години і потім переносили в теплицю з температурою 18 °С для розвитку хвороби.

5. Оцінка фунгіцидної активності: чорна сигатока банана (збудник *Mycosphaerella fijiensis*; Байєрівський код MYCOFI):

Ефективність проти збудника *Mycosphaerella fijiensis* перевіряли на листі бананових рослин, що недавно з'явилися, вирощеному в полі. 20 мл розведеного складу сполуки 1 необхідної концентрації розпилювали на кожний випробуваний лист над обведеною контуром площею 20×20 см. Потім листю давали можливість ставати інфікованими під дією природного інокуляту, і візуально оцінювали процент захворювання шляхом контролю через ~40-45 днів.

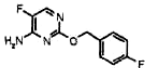
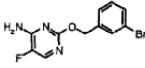

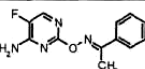
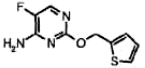
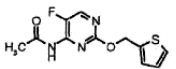
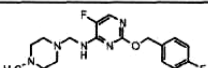
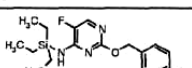
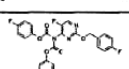
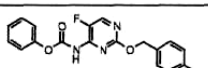
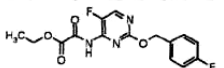
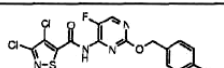
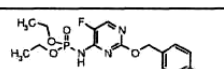
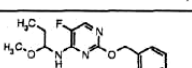
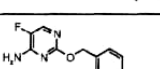
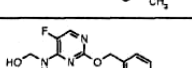
У наступній таблиці представлена активність типових сполук згідно з даним винаходом, яка оцінювалася в описаних експериментах. Ефективність випробуваних сполук для успішної боротьби з хворобою визначали шляхом оцінки серйозності хвороби оброблених рослин і подальшого переведення серйозності хвороби в процент успішної боротьби з хворобою з розрахунку на рівень поширення хвороби серед необроблених інокульованих рослин.

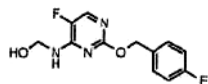
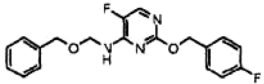
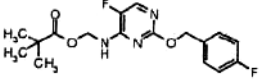
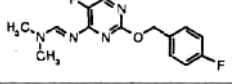
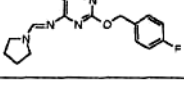
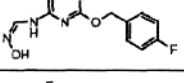
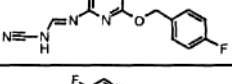
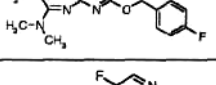
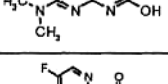
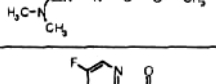
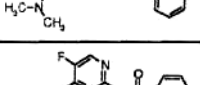
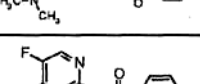
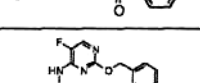
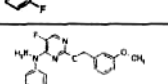
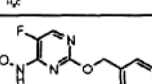
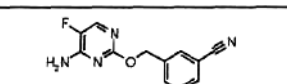

У кожному випадку в таблицях I-III шкала оцінок являє собою наступне:

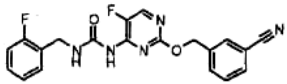
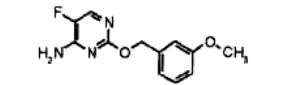
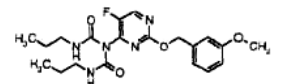
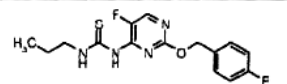
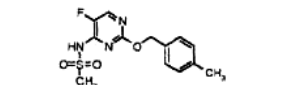
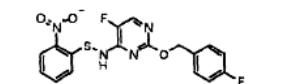
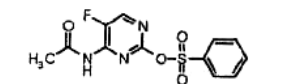
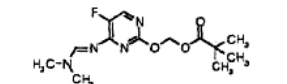
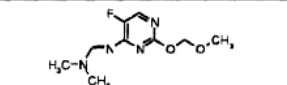
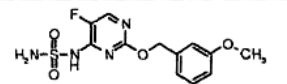
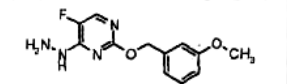
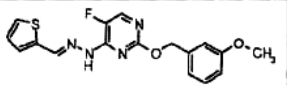
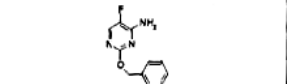
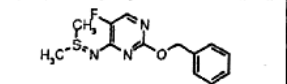
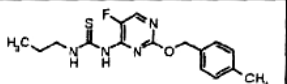
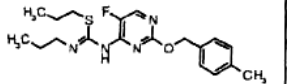
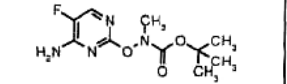
% успішної боротьби з хворобою	Оцінка
76-100	A
51-75	B
26-50	C
0-25	D
не випробовувався	E

Таблиця І

3 DC- і 1 DP-активність сполук проти SEPTTR при концентрації 25 і 100 ч/млн

Сполука	Структура	SEPTTR 3DC 25 ч/млн	SEPTTR 3DC 100 ч/млн	SEPTTR 1DP 25 ч/млн	SEPTTR 1DP 100 ч/млн	Зовнішній вигляд	т.пл.	Масс- спектр дані (ES+)	Масс- спектр дані (ES-)	ГХМС
1		A	A	A	A	біла тверда речовина	130- 132	238	236	
2		A	A	A	A	не зовсім білий порошок	143- 145			297, 298
3		A	A	A	A	продукт у вигляді масла			250	
4		A	A	A	A	не зовсім тверда речовина	163- 165	247		
5		A	A	A	A	біла тверда речовина	90-92	226		
6		A	A	A	A	біла тверда речовина	134- 136	268	266	
7		A	A	A	A	бежева тверда речовина	125- 126	350	348	
8		A	A	A	A	прозоре жовте масло		352	350	
9		A	A	A	A	біла тверда речовина	103- 105	514		
10		A	A	A	A	біла тверда речовина	129- 131	358	356	
11		A	A	A	A	прозоре масло		338	336	
12		A	A	A	A	жовтувате =коричнев а тверда речовина	87-90	417	415	
13		D	D	C	B	біла тверда речовина	109- 111	374	372	
14		A	A	A	A	прозоре безбарвне масло		310	308	
15		A	A	A	A	біла тверда речовина	135- 137	234	232	
16		A	A	A	A	біла тверда речовина	97-98	264	262	

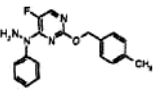
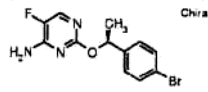
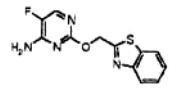
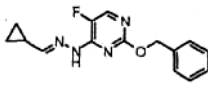
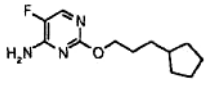
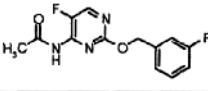
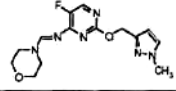
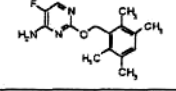
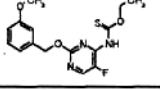
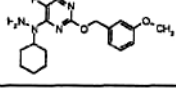
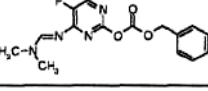
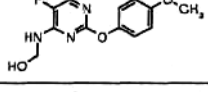
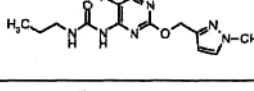
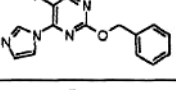
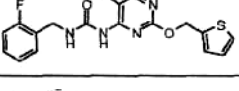
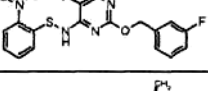
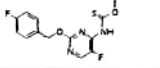
17		A	A	A	A	біла тверда речовина	108- 110	268	266	
18		B	B	B	A	біла тверда речовина	64-66	358	356	
19		B	A	A	A	біла тверда речовина	134- 135	352		
20		A	A	A	A	білий порошок	115- 116	293		
21		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	102- 103	319		
22		A	A	A	A	біла тверда речовина	169- 171	281	279	
23		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	148- 149	290	288	
24		A	A	A	A	прозоре жовте масло		321		
25		A	A	A	A	жовтувато- коричнева тверда речовина	240- 243		183	
26		A	A	A	A	біла тверда речовина	124- 126	258		
27		A	A	A	A	біла кристаліч на тверда речовина	136- 138	289		
28		A	A	A	A	біла тверда речовина	124- 125	325		
29		B	A	A	A	біла тверда речовина	139- 140	270	268	
30		B	A	B	A	біла тверда речовина	88-90	346	344	
31		D	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина	121- 123.5	371	354	
32		D	A	C	A	безбарвне масло		306	304	
33		A	A	A	A	сіпка біла тверда речовина	184- 186	243	245	

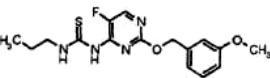
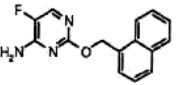
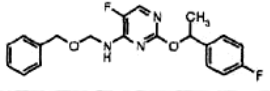
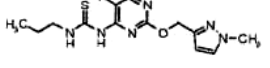
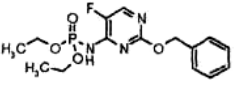
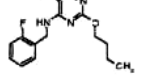
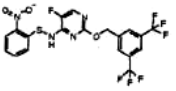
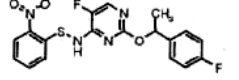
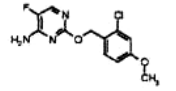
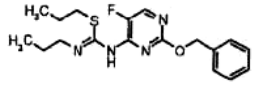
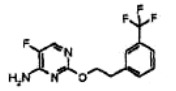
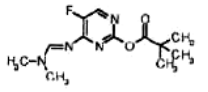
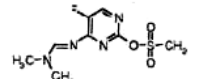
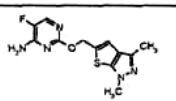
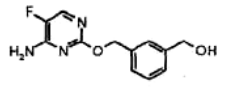
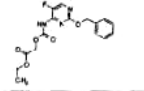
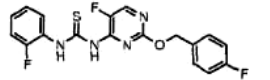
34		D	D	D	D	біла тверда речовина	177- 178	396	394	
35		A	A	A	A	жовта тверда речовина	104- 106	250	248	
36		B	A	C	A	жовтувато- коричнева тверда речовина	75-78	420	418	
37		A	A	A	A	білі голки	150- 151	339	337	
38		D	C	C	C	біла тверда речовина	145- 148	312	310	
39		D	D	A	A	жовта тверда речовина	184	391	389	
40		E	E	E	E	біла тверда речовина	142- 143	312	310	
41		E	E	E	E	біла тверда речовина	86-88	299		
42		E	E	E	E	безбарвне масло		229		
43		B	B	C	B	жовта склоподібна тверда речовина	126- 130		327	
44		B	A	D	A	не зовсім біла тверда речовина	102- 105	265	263	
45		C	C	B	A	жовта тверда речовина	136- 139	359	357	
46		A	A	A	A	блідо- оранжева тверда речовина		220	218	
47		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина	125- 129	281		
48		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	149- 150	335	333	
49		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		377		
50		C	A	C	A	блідо-жовта тверда речовина	123- 125	259		

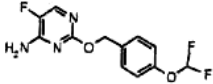
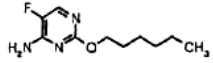
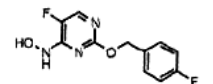
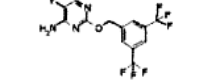
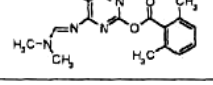
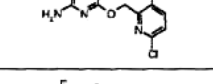
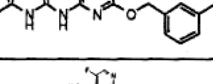
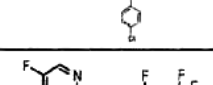
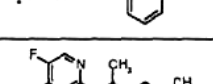
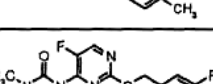
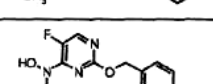
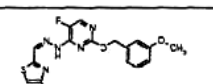
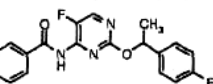
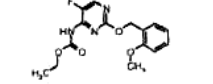
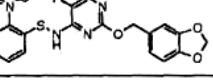
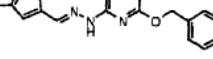

51		E	E	E	E	біла тверда речовина		326		
52		B	B	A	A	біла тверда речовина	160- 162	280	278	
53		A	A	A	A	жовта склоподібна речовина			294	
54		D	D	B	A	біла тверда речовина	118- 121	417	415	
55		A	A	A	A	біла тверда речовина	124	224		
56		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		388		
57		A	A	A	A	біла тверда речовина	122- 124		282	
58		A	A	A	A	біла тверда речовина	170 (dec)	307		
59		D	C	D	D	біла тверда речовина	190- 191	371	369	
60		A	A	A	A	біла тверда речовина	143	306	304	
61		D	D	A	A	біла тверда речовина	111- 113		326	
62		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		234		
63		E	E	E	E	жовта тверда речовина		325		
64		D	C	D	D	біла тверда речовина	170- 172	375	373	
65		C	B	C	B	коричнево- оранжева тверда речовина	60-64	383	381	
66		A	A	A	A	жовта тверда речовина	76-79	264	262	
67		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		459		

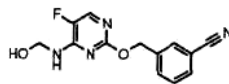
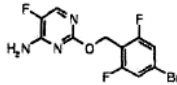
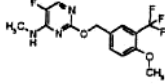
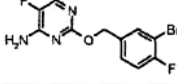
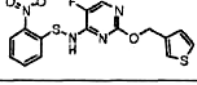
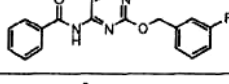
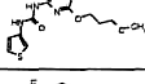
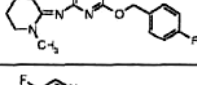
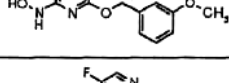
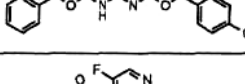
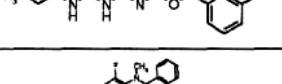

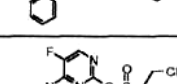
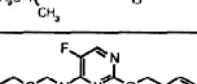
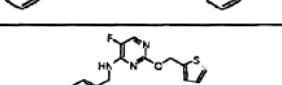
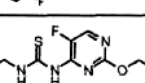

68		D	B	D	B	біла тверда речовина	128- 130	269		
69		B	A	A	A	бежева воскоподіб на речовина		300	298	
70		C	A	C	A	біла тверда речовина	94-97		312	
71		A	A	A	A			292	290	
72		A	A	A	A	бежева тверда речовина	155- 156	265	263	
73		E	E	E	E	смолоподіб на речовина		310		
74		D	D	B	A	біла тверда речовина		245	243	
75		A	A	C	A	не зовсім біла тверда речовина	164- 166	435	433	
76		C	C	C	C	чорна напівтверда речовина			277	
77		C	A	D	A	безбарвне масло		348	346	
78		A	A	A	A	біла тверда речовина	125- 127	234		
79		A	A	A	A	біла тверда речовина	134- 135	319		
80		D	B	D	D	біла тверда речовина	63- 69*	272		
81		D	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина	187- 189	361	359	
82		D	C	C	C	оранжеве масло			325	
83		A	A	A	A	прозоре масло			278	
84		E	E	E	E	смолоподіб на рідина			262	

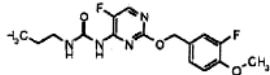
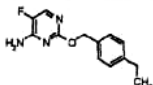
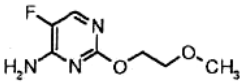
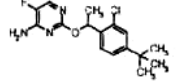
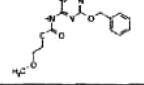
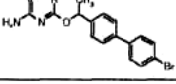
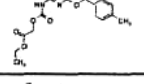
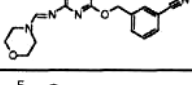
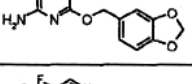
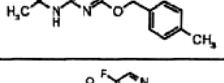
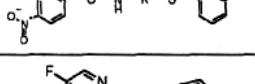
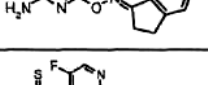
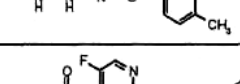
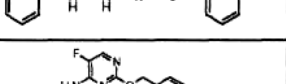
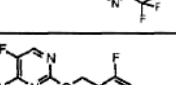
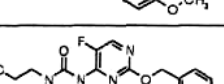
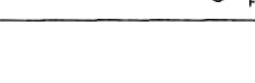
85		A	A	C	A	жовта тверда речовина	151- 156	403	401	
86		D	D	C	B	біла тверда речовина		368	366	
87		D	A	B	A	жовта тверда речовина	154- 155	379	377	
88		C	A	C	A	прозоре безбарвне масло		282	280	
89		A	A	A	A	жовтувато- коричнева тверда речовина	129- 130	331		
90		C	B	A	A	жовта тверда речовина	180- 187	441	439	
91		E	E	E	E	смолоподіб- на рідина		276 [M+Na]		
92		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		381		
93		A	A	A	A	біла тверда речовина	122	274	272	
94		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	63-65	291		
95		A	A	A	A	жовта тверда речовина	118- 120	292	--	
96		D	D	D	D	коричнєве масло		334		
97		D	D	D	B	біла тверда речовина	104- 107	348	345	
98		D	D	D	D	біла тверда речовина	168- 169	389	387	
99		D	B	D	A	біла тверда речовина	74-77	244		
100		D	D	D	D	біла тверда речовина	163- 164	254	252	
101		D	D	B	B	біла тверда речовина	127- 129	338		

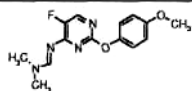
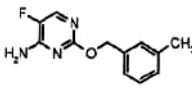
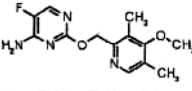
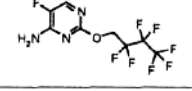
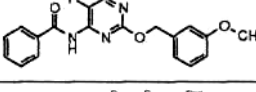
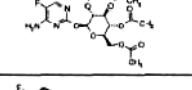
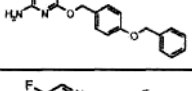
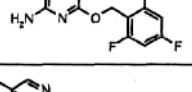
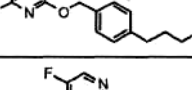
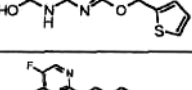
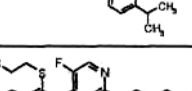
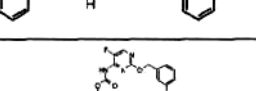
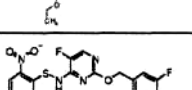
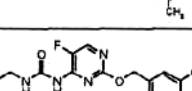
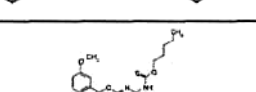
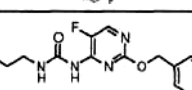
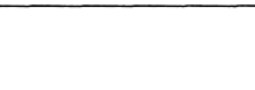
102		D	C	D	D	темно-коричнева тверда речовина	118-122	325		
103		B	A	A	A	жовта тверда речовина	90-92		312	
104		A	A	A	A	жовта тверда речовина	179-181	277	275	
105		D	D	D	D	коричнева тверда речовина	143-148	288	285	
106		D	C	D	D	прозоре жовте масло		240	238	
107		A	A	A	A	біла тверда речовина		280	278	
108		A	A	A	A	біла тверда речовина	123-124	321		
109		E	E	E	E	біла тверда речовина	188-192	276	274	
110		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		338		
111		D	D	D	D	блідо-жовте масло		347		
112		A	A	A	A	біла тверда речовина	128-131	340.8 (Na+)		
113		D	C	B	A	блідо-жовта смолоподібна тверда речовина		266		
114		D	D	D	D	біла тверда речовина	133-135	389	307	
115		A	A	A	A	блідо-жовта воскоподібна речовина		271		
116		D	D	D	D	біла тверда речовина	162-164	377	375	
117		C	C	C	B	жовта тверда речовина	173-178	391	389	
118		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		338		

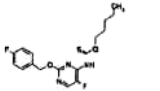
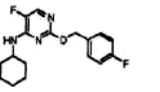
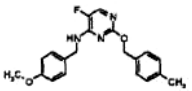
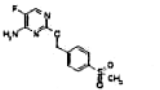
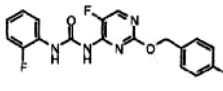
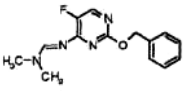
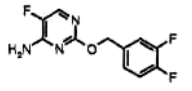
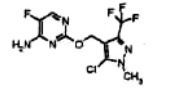
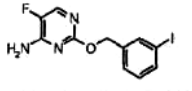
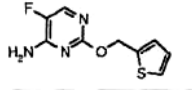
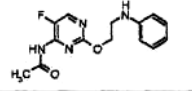
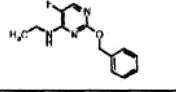
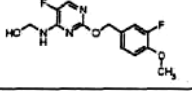
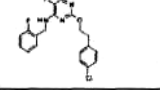
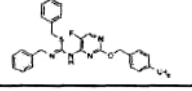
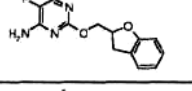
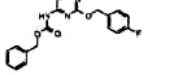
119		B	A	C	A	білий порошок	122-123	351	349	
120		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	173-174	270	268	
121		B	A	B	A	прозоре блідо-жовте масло		372	370	
122		C	A	D	B	біла тверда речовина	107-108	325	323	
123		C	A	D	C	прозоре жовте масло		356	354	
124		E	E	E	E	блідо-жовта рідина		294		
125		D	D	C	C	жовта тверда речовина	175-180	509	507	
126		A	A	A	A	коричнєве масло		405	403	
127		A	A	A	A	біла тверда речовина	126	284	282	
128		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		363		
129		A	A	C	A	біла тверда речовина	119-120	302	300	
130		A	A	A	A	біла тверда речовина	139-141	269		
131		C	A	C	B	білі кристали	133-134	263		
132		A	A	A	A	бежева тверда речовина	171-173	316 (M+Na)		
133		B	A	B	A	біла тверда речовина	120-123		248	
134		B	A	D	B			350	348	
135		B	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	144-146	391	389	

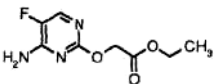
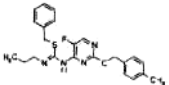
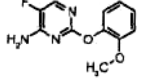
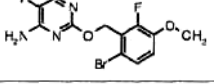
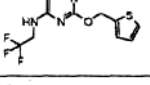
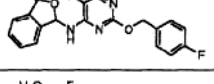
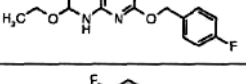
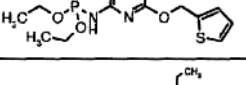
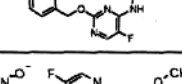
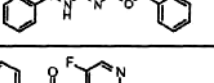
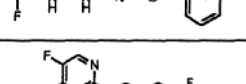
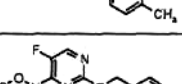
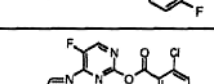
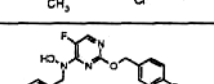
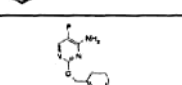


						не зовсім				
136		A	A	A	A	біла тверда речовина	103- 105	286	284	
137		C	A	C	A	біла тверда речовина	55-57	214	212	
138		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	111- 116	254	252	
139		D	C	C	B	біла тверда речовина	106	356	354	
140		A	A	A	A	біла тверда речовина	120- 125	317		
141		B	C	D	A	бежева тверда речовина	175- 176	290		
142		D	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина	204- 205	382	380	
143		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		296		
144		A	A	A	A	біла тверда речовина	101	306	304	
145		A	A	A	A	прозоре масло			260	
146		A	A	A	A	біла тверда речовина		295		
147		C	C	D	B	не зовсім біла тверда речовина	146.8- 149.4	297	294	
148		D	D	B	B	жовта тверда речовина	125- 129	374	372	
149		D	B	C	A	жовте масло		356	354	
150		C	A	D	A			322	320	
151		C	C	D	D	жовте масло		417	415	
152		C	A	C	A	біла тверда речовина	157- 161	341	339	

153		A	A	A	A	біла тверда речовина	144- 145	275	273	
154		A	A	A	A	біла тверда речовина	158	335		
155		A	A	B	A	біла тверда речовина	94-96		330	
156		A	A	A	A	біла тверда речовина	128- 130	318	316	
157		C	C	C	A	жовта тверда речовина	170- 175	379	377	
158		A	A	A	A	біла тверда речовина	91-93	342	340	
159		C	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина		327		
160		A	A	A	A	прозоре жовте масло		333		
161		C	A	A	A	біла тверда речовина	121.5- 125	267	264	
162		D	D	C	A	біла тверда речовина	71-73	354	352	
163		D	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина	161- 162	330	328	
164		D	B	C	B	прозоре масло		360		
165		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		397		
166		A	A	A	A	коричнева напівтверда речовина		291		
167		D	D	D	C	біла липка тверда речовина		365	363	
168		D	C	D	C			334		
169		D	D	B	A	не зовсім біла тверда речовина	154- 155	393	391	

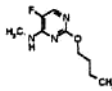
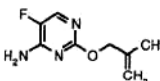
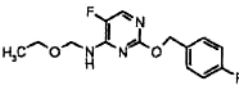
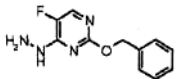
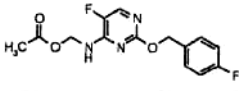
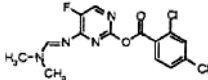
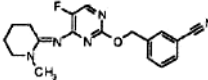
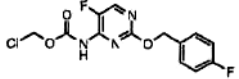
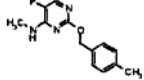
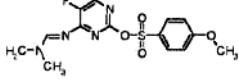
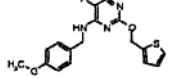
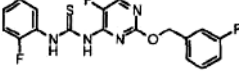
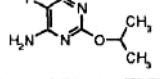
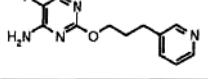
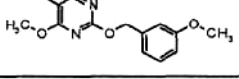
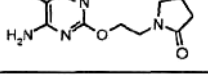
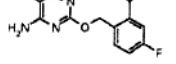
170		D	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина	169- 171	353	351	
171		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	85-87	248	246	
172		D	D	D	D	біла тверда речовина	77-78	188	186	
173		D	B	B	A	біла тверда речовина	141- 147		322	
174		A	A	A	A			322	320	
175		D	D	A	A	жовта тверда речовина	177- 179		388	
176		A	A	B	A				362	
177		A	A	A	A	біла тверда речовина	119- 120	342		
178		A	A	A	A	біла тверда речовина	153	264	262	
179		A	A	A	A	біла тверда речовина	155- 156	276	274	
180		D	D	D	B	біла тверда речовина	163- 165	417	415	
181		A	A	A	A	біла тверда речовина	203- 205	259	257	
182		A	A	A	A	біла тверда речовина	160- 161	307	305	
183		D	D	D	D	біла тверда речовина	175- 177	378	376	
184		B	A	A	A	біла тверда речовина	147- 148	289		
185		A	A	A	A	блідо- жовта склоподібн а речовина		268		
186		D	D	B	B	сипка біла тверда речовина	172- 173	323	321	

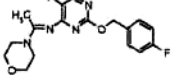
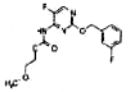
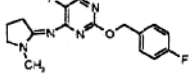
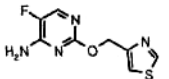
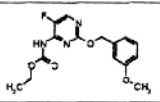
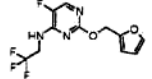
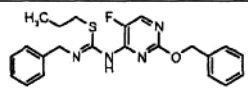
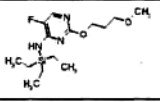
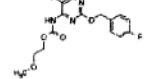
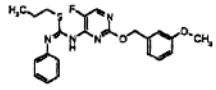
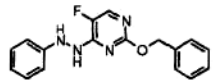
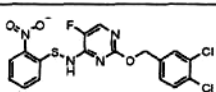
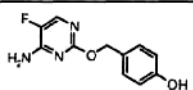
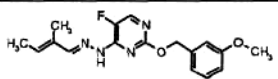
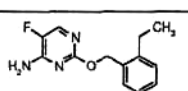
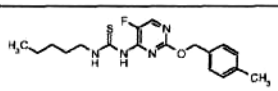
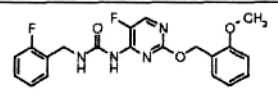
187		D	B	D	D	світло-зелена тверда речовина	90-92	291		
188		A	A	A	A	біла тверда речовина	92-94	234	232	
189		B	A	B	A	біла тверда речовина	163-164	279		
190		D	D	D	D	біла тверда речовина	74-75	312	310	
191		A	A	A	A	в'язке жовте масло		354	352	
192		B	A	A	A	біла тверда піна				
193		A	A	A	A	жовта тверда речовина	120	326	324	
194		A	A	A	A	біла тверда речовина	154	274	272	
195		C	A	B	A	світло-жовта тверда речовина	51-53	387	385	
196		A	A	A	A	біла тверда речовина	93-95	256	254	
197		B	A	B	A	біла тверда речовина	65-66	262	260	
198		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		441		
199		B	A	D	A			368	366	
200		D	D	D	C	жовта тверда речовина	181-186	421	419	
201		D	D	D	D	біла тверда речовина	161-162	401	399	
202		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		380		
203		D	B	D	D	біла тверда речовина	159-161	-	303	

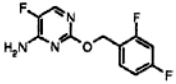
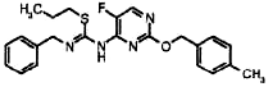
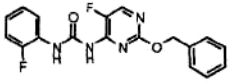
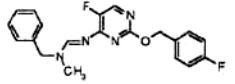
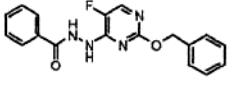
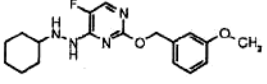
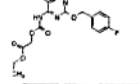
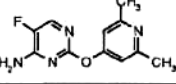
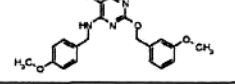
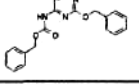
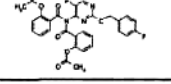
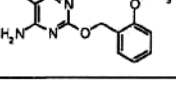
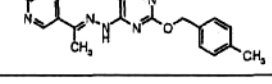
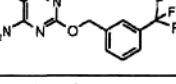
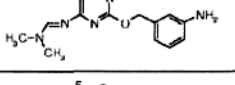
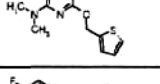
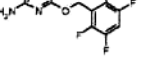
204		E	E	E	E	блід- жовта тверда речовина		368		
205		D	B	D	D	блід- жовта тверда речовина		321	318	
206		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина			352	
207		D	D	D	C	жоричнева тверда речовина	142- 147	298	296	
208		D	C	D	D	біла тверда речовина	196- 198	371	369	
209		A	A	A	A	біла тверда речовина	84-85	275		
210		A	A	A	A	біла тверда речовина	121- 123	256	254	
211		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	173- 174	326	324	
212		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	122- 124	346	344	
213		A	A	A	A	біла тверда речовина	90-92	226		
214		D	D	D	D	біла тверда речовина	110- 113	291		
215		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		248		
216		B	A	A	A	біла тверда речовина	108- 112	298	296	
217		E	E	E	E	блід- жовта рідина		376		
218		E	E	E	E	блід- жовта тверда речовина		473		
219		D	B	B	A	не зовсім біла тверда речовина	141- 143	262	260	
220		A	A	A	A			372	370	

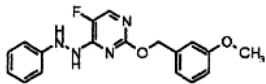
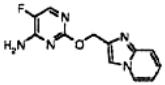
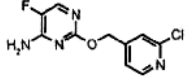
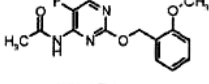
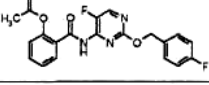
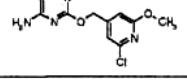
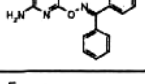
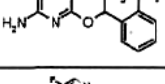
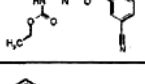
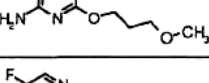
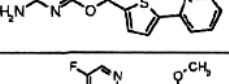
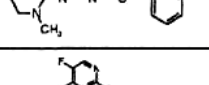
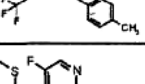
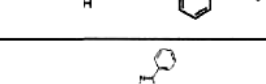
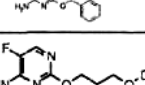
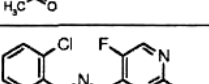
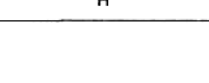
221		E	E	E	E	біла тверда речовина	113- 115	215		
222		E	E	E	E	блід- жовта в'язка речовина			423	
223		A	A	A	A	біла тверда речовина	132- 134	236	234	
224		D	C	C	A	біла тверда речовина	184	347	345	
225		E	E	E	E				306	
226		A	A	A	A	біла склоподіб- на тверда речовина	68-77	370		
227		A	A	A	A	біла тверда речовина	56-57	324	322	
228		B	A	C	A	світло- жовта тверда речовина		362	360	
229		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		322		
230		D	D	A	A	жовта тверда речовина	159- 163	403	401	
231		D	D	D	D	біла тверда речовина	193- 194	375	373	
232		A	A	A	A	біла тверда речовина	105- 107	252	250	
233		A	A	B	A	біла тверда речовина	114- 115			
234		A	A	A	A	блід- жовта тверда речовина		357		
235		B	A	A	A	в'язке жовте масло		345	342	
236		A	A	A	A	біла тверда речовина	111- 113	238		
237		D	D	D	D	біла тверда речовина	62-65	240	238	

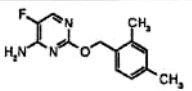
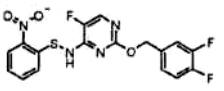
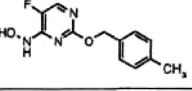
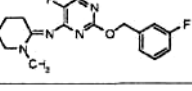
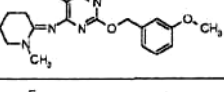
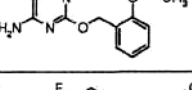
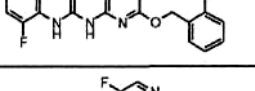
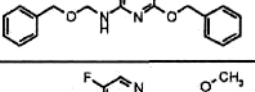
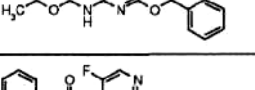
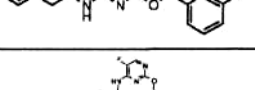
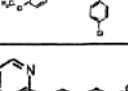
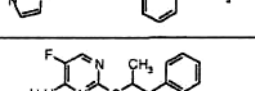
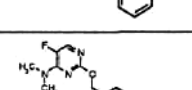
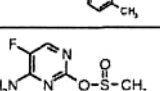
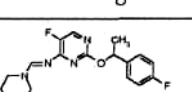
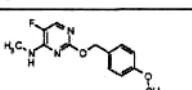
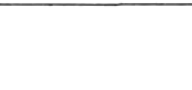
238		D	C	D	В	прозоре безбарвне масло		515	513	
239		В	A	A	A	біла тверда речовина	165- 166	403	401	
240		D	D	D	C	біла тверда речовина	86-87	268	266	
241		A	В	A	A	біла тверда речовина	164- 165	365		
242		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина		320		
243		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина		429		
244		D	A	D	A	блідо- жовта тверда речовина	138- 142	332	329	
245		В	A	В	A	біла тверда речовина	145- 148	254	252	
246		E	E	D	D	біла тверда речовина	157- 158	254	252	
247		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	94-95	295		
248		A	A	D	A	не зовсім біла тверда речовина	102- 104	304		
249		C	В	C	A	не зовсім біла тверда речовина	92-93	358	356	
250		E	E	E	E	біла тверда речовина	117- 118	254	252	
251		A	A	A	A	бежева тверда речовина	120- 122	300		
252		D	D	C	C	біла тверда речовина	132- 135			
253		В	A	C	A	жовте масло		263	261	
254		E	E	E	E	смолопод ібна рідина		268		

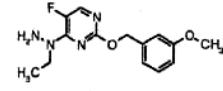
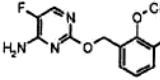

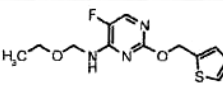
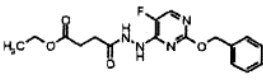
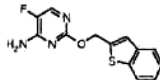
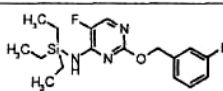
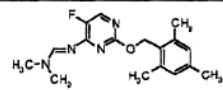
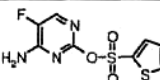
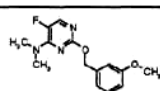
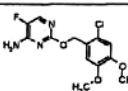
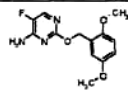
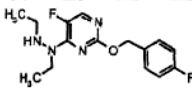
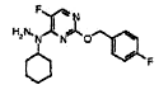
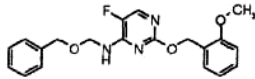
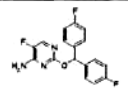
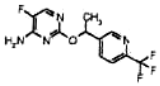
255		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		200		
256		D	C	D	D	біла тверда речовина	83-84	184	182	
257		B	A	B	A	біла тверда речовина	90-91	296	294	
258		C	B	B	A	не зовсім біла тверда речовина	80-82	236	233	
259		A	A	B	A	біла тверда речовина	103-105	310		
260		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	95 (dec)	357		
261		B	A	B	A	блідо- буриштино ве масло		340		
262		A	A	B	A	біла тверда речовина	101-105			
263		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		270 M+Na		
264		A	A	B	A	біла тверда речовина	131-133	356		
265		E	E	E	E	жовта тверда речовина			344	
266		D	A	A	A	біла тверда речовина	137-138	391	389	
267		D	D	D	D	біла тверда речовина	104-105	172	170	
268		C	B	D	C	біла тверда речовина	126-127		247	
269		D	D	D	D	блідо- зелена тверда речовина	91-94	265	237	
270		D	D	D	D	біла тверда речовина	111-112		239	
271		B	A	A	A	біла тверда речовина	119	306	304	

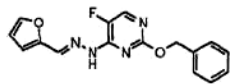
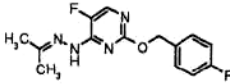
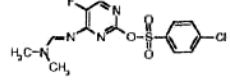
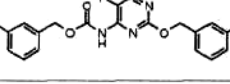
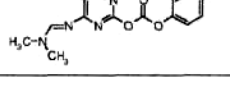
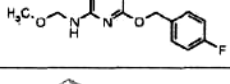
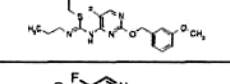
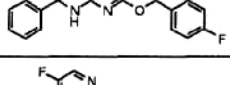
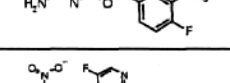
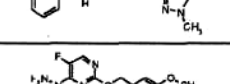
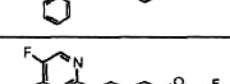
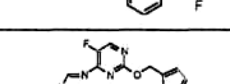
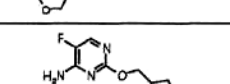
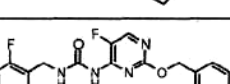
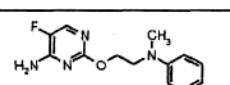
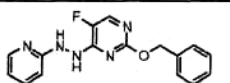

272		A	A	A	A	прозоре жовте масло		349		
273		A	A	B	A	не зовсім біла тверда речовина		340	338	
274		A	A	A	A	біла тверда речовина	84-86	319		
275		A	A	A	A	біла тверда речовина	136	227		
276		A	A	A	A			322	320	
277		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина			290	
278		E	E	E	E	біла тверда речовина		411		
279		A	A	B	A	жовта смолопод ібна тверда		316		
280		A	A	A	A			340	338	
281		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина		427		
282		C	B	D	C	темно- коричнева тверда речовина	158- 163	312	309	
283		D	C	B	A	жовта тверда речовина	166- 176	441	439	
284		D	D	D	D	біла тверда речовина	196- 198	236	234	
285		C	C	B	A	блідо- коричнев а тверда речовина	118- 120	331	329	
286		B	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	121- 123	248	246	
287		A	A	A	A	біла тверда речовина	115- 116	363	361	
288		D	D	D	D	біла тверда речовина	188- 190	401	399	

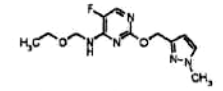
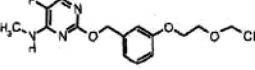
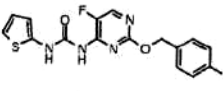
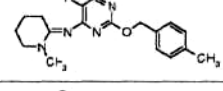
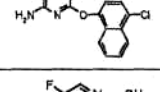
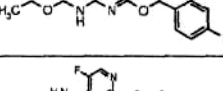
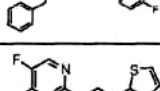
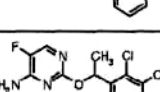
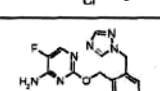
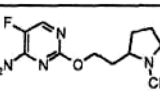
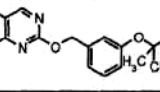
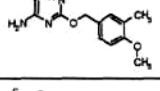
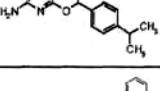
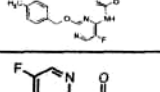
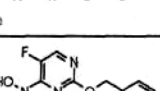
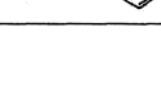

289		A	A	A	A	біла тверда речовина	128		254	
290		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина		425		
291		D	C	D	D	не зовсім біла тверда речовина	198- 200	357	355	
292		A	A	A	A	безбарвне масло		369		
293		D	D	D	D	біла тверда речовина	200- 202	340	337	
294		D	A	D	A	жовте масло		347		
295		A	A	A	A				366	
296		D	C	D	D	біла тверда речовина		235	233	
297		E	E	E	E	блідо- жовта рідина			368	
298		A	A	A	A			354	352	
299		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина	83-88	562		
300		A	A	A	A	біла тверда речовина	106- 107	250	248	
301		B	A	C	C	жовтувато- коричнева тверда речовина	136- 139	386	384	
302		A	A	A	A	сіра тверда речовина	105- 107		286	
303		B	A	C	A	густе масло		290		
304		E	E	E	E	жовта рідина		276 [M+N ₄]		
305		E	E	E	E	біла тверда речовина		292	290	

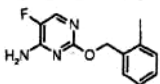
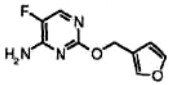
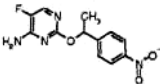
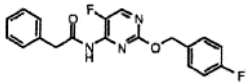
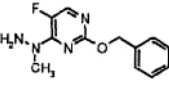
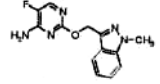
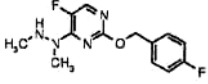
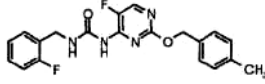
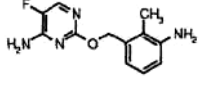
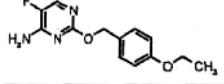
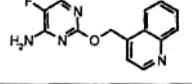
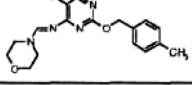
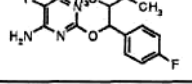
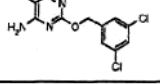
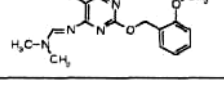
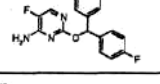
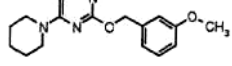
306		C	C	D	A	коричнева тверда речовина	108- 112	341	339	
307		A	A	A	A	біла тверда речовина	161- 163	261	258	
308		A	A	A	A	жовта тверда речовина	182- 183	256		
309		A	A	A	A	біла тверда речовина		292	290	
310		E	E	E	E	безбарвне масло		400	398	
311		A	A	A	A	біла тверда речовина	160- 161	286		
312		A	A	A	A	біла тверда речовина	196- 200	309	307	
313		A	A	A	A	біла тверда речовина	99- 102		246	
314		A	A	A	A			317	315	
315		A	A	B	A	біла тверда речовина	64-65	202	200	
316		A	A	A	A	жовта тверда речовина	138- 140	303		
317		C	A	B	A	блідо- бурштино ве масло		345		
318		E	E	E	E				314	
319		E	E	E	E	блідо- жовта в'язка рідина		393		
320		C	C	D	D	жовта тверда речовина	209		377	
321		A	A	A	A	блідо- жовта тверда речовина	112- 114	244		
322		D	D	D	D	жовта тверда речовина	235- 237	267	265	

323		A	A	A	A	біла тверда речовина	153	248	246	
324		D	C	A	A	жовта тверда речовина	185- 189	409	407	
325		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	138- 141	250	248	
326		B	A	A	A	блідо- бурштино ве масло		333		
327		B	A	B	A	блідо- бурштино ве масло		345		
328		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	116- 117	264	262	
329		D	D	D	D	біла тверда речовина	187- 188	387	385	
330		D	C	D	A	біла тверда речовина	75-77	340	338	
331		A	A	A	A	прозоре безбарвне масло		308	306	
332		B	C	A	A	жовтувато- біла тверда речовина	121- 123	356	354	
333		E	E	E	E	смолопод ібна рідина		388		
334		A	A	A	A	біла тверда речовина	79-80	301		
335		A	A	A	A	юранжеве масло			282	
336		E	E	E	E	смолопод ібна рідина		262		
337		C	C	C	A	біла тверда речовина	191- 192	208	206	
338		A	A	A	A	біла тверда речовина	102- 103	349		
339		C	B	D	C	біла тверда речовина	63-65	264	262	

340		C	A	D	A	жовте масло		294	291	
341		A	A	A	A	біла тверда речовина	129	268	266	
342		A	A	A	A	не зовсім білі кристали	147- 149	305	303	
343		A	A	C	A	біла тверда речовина	55-57	284	282	
344		D	C	C	C	не зовсім біла тверда речовина	117- 121	363	361	
345		A	A	A	A	біла тверда речовина	154- 156	276		
346		A	A	A	A	прозоре масло		352	350	
347		A	A	A	A	біла тверда речовина	134- 135	317		
348		A	A	A	A	біла тверда речовина	128- 130			
349		E	E	E	E	блідо- жовта рідина		278		
350		A	A	A	A	біла тверда речовина	117	314	312	
351		A	A	A	A	біла тверда речовина	151	280	278	
352		D	D	D	D	безбарвна, рідина		310	307	
353		D	D	D	D	біла тверда речовина	68-72	335	333	
354		C	A	B	A	прозоре блідо- жовте масло		370	368	
355		A	A	A	A	біла тверда речовина	150- 152		330	
356		C	B	C	B	оранжеве масло			301	

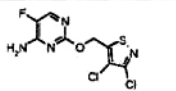
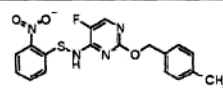
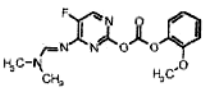
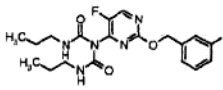
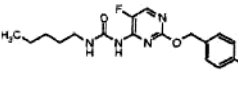
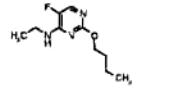
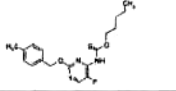
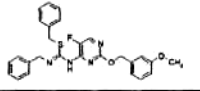
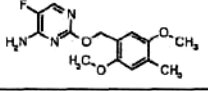
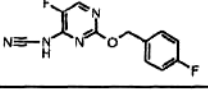
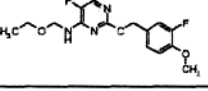
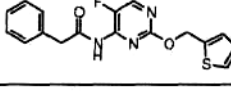
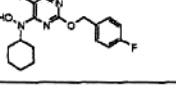
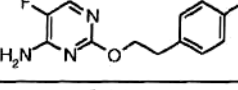
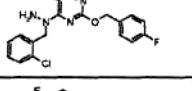
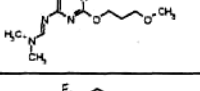
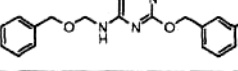
357		D	B	C	C	не зовсім біла тверда речовина	173-177	313	311	
358		C	A	D	B	коричнева тверда речовина	120-123	293	291	
359		A	C	A	A	біла тверда речовина	172-174	360		
360		A	A	A	A	біла тверда речовина	105-106	390	388	
361		A	A	B	A	біла тверда речовина	150-153	339		
362		B	A	B	A	біла тверда речовина	115-116	282	280	
363		E	E	E	E	блідо-жовта в'язка рідина		441		
364		A	A	A	A	біла тверда речовина	114-115	342	340	
365		A	A	A	A	липова жовта склоподібна речовина		252		
366		B	A	A	A	жовта тверда речовина	186-192	377	375	
367		D	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина	94-97.5	341		
368		A	A	A	A	жовтуватو-коричнева тверда речовина	95-96	286	284	
369		A	A	A	A	біла тверда речовина	138-139	323		
370		D	D	D	D	біла тверда речовина	93-94	212	210	
371		D	D	D	D	біла тверда речовина	168-169	371	369	
372		E	E	C	A	біла тверда речовина	138-139	263	261	
373		C	B	D	D	коричнева тверда речовина	44-50	313	310	

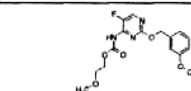
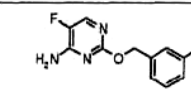
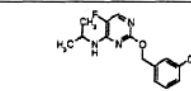
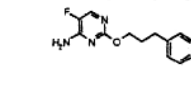
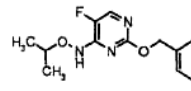
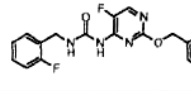
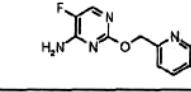
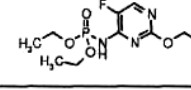
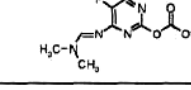
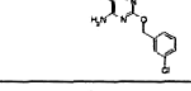
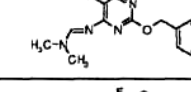
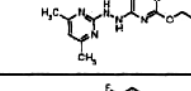
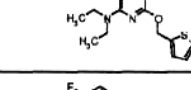
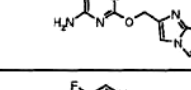
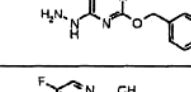
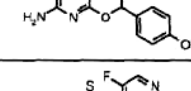
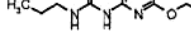
374		A	A	B	A	прозоре біло- жовте масло		282	280	
375		C	A	D	D	жовте масло		322	320	
376		D	C	D	D	біло- липовий порошок	214- 216	363	361	
377		B	A	A	A	біло- буриштино ве масло		329		
378		A	A	B	A	біла тверда речовина	177- 179	290	288	
379		B	A	A	A	біла тверда речовина	84-85	310	308	
380		D	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	73-76	343		
381		A	A	A	A	біло- жовта тверда речовина	173- 175	276	274	
382		D	A	A	A	біла тверда речовина	149- 152		336	
383		C	D	D	D	жовта тверда речовина	118- 120	--	299	
384		C	A	B	A	темне масло		241	239	
385		A	A	A	A	тверда речовина кольору слонової кістки	104- 105	292	290	
386		A	A	A	A	біла тверда речовина	124	264	262	
387		A	A	A	A	оранжеве масло			274	
388		E	E	E	E	біло- жовта тверда речовина		384		
389		A	A	A	A	біло- жовта тверда речовина	88.5- 89.5	308.8 (Na+)		
390		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	95- 100	236	234	

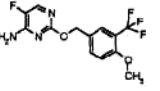
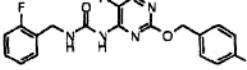
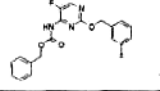
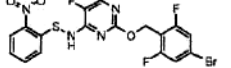
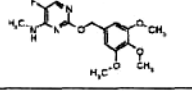
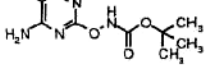
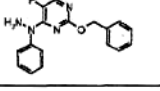
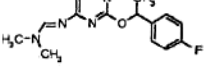
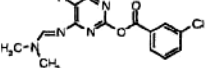
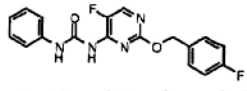
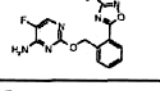
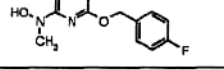
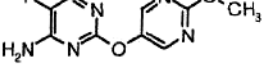
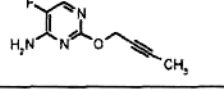
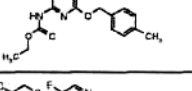
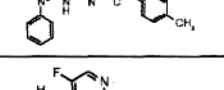
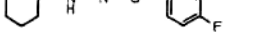
391		C	A	B	A	не зовсім біла тверда речовина	132- 135	346	344	
392		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина		210		
393		C	A	C	A	прозоре масло			277	
394		A	A	A	A	біла тверда речовина	177- 179	356	354	
395		C	B	D	D	жовте масло		249	247	
396		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	181- 183	274	272	
397		D	D	D	D	безбарвне масло		282	279	
398		D	C	D	D	біла тверда речовина	176- 178	385	383	
399		A	A	B	A	біла тверда речовина	174	249	247	
400		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	154- 156	264	262	
401		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина		271		
402		A	A	A	A	біла тверда речовина	121- 122	331		
403		C	A	A	A	біла тверда речовина	93-94		292	
404		A	A	A	A	біла тверда речовина		289	287	
405		A	A	A	A	прозоре блідо- жовте масло		305		
406		A	A	A	A	біла тверда речовина	134- 138		312	
407		D	D	D	D	жовте масло		318		

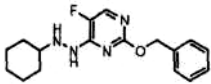
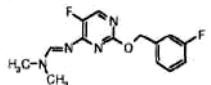
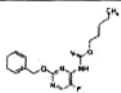
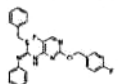
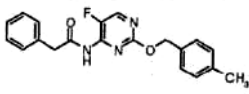
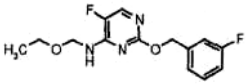
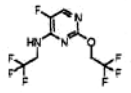
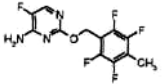
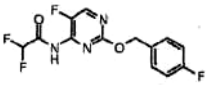
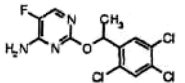
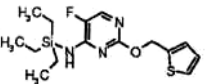
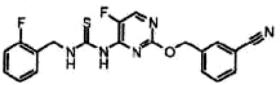
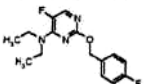
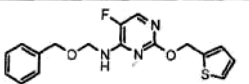
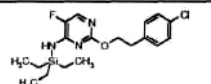
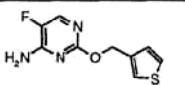
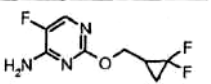
408		D	A	D	A	жовта тверда речовина	144- 145	377	375	
409		A	A	A	A	жовтувато- коричнева тверда речовина		210		
410		B	A	B	A	біла тверда речовина	114- 115	336		
411		C	C	A	A	біла тверда речовина	138- 142	400	398	
412		D	B	D	A	безбарвне масло		344	342	
413		A	A	A	A	біла тверда речовина	245- 247	234	232	
414		E	E	E	E	біла тверда речовина	125 (dec)	319		
415		A	A	B	A			384	382	
416		D	C	D	D			358		
417		A	A	A	A	біла тверда речовина	105- 115 (dec)	253		
418		A	A	A	A	коричнєве масло		300		
419		A	A	A	A			336	334	
420		A	A	A	A	біла тверда речовина	93-94	255		
421		A	A	A	A	блідо- бурштино ва тверда речовина		315		
422		A	A	A	A	біла тверда речовина	111- 112	317		
423		D	D	D	D	біла тверда речовина		236	234	
424		B	A	B	A	блідо- бурштино ва тверда речовина	93- 100	347		

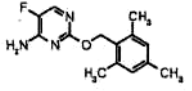
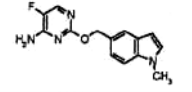
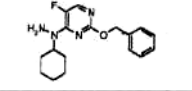
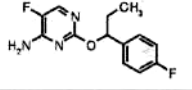
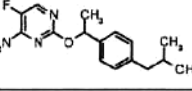
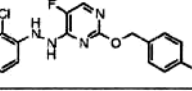
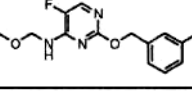
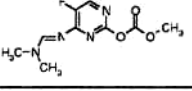
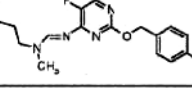
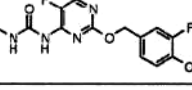
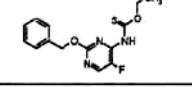
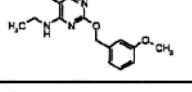
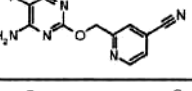
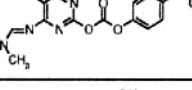
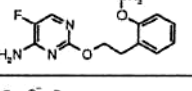
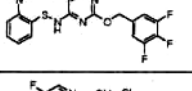
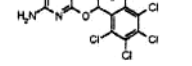
425		A	A	A	A	біла тверда речовина ,	95-99	372		
426		E	E	E	E	безбарвна рідина		324		
427		A	A	A	A	жовтувато- біла тверда речовина	125- 126	302		
428		C	A	B	B	блідо- жовта тверда речовина ,		309	307	
429		A	A	A	A	бежева тверда речовина	168- 169	261	259	
430		A	A	A	A	темно- коричнев а тверда речовина	128- 130	235	233	
431		A	A	A	A	прозоре жовте масло		238		
432		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина)		411		
433		D	D	D	D	жовта тверда речовина		214	212	
434		A	A	A	A	прозоре масло		338		
435		B	A	A	A	біла тверда речовина ,	115- 117	324	322	
436		A	A	A	A	біла тверда речовина ,	115	241		
437		D	B	D	B	коричнева тверда речовина	182- 183	246	244	
438		D	D	B	A	біла тверда речовина ,	162- 164	387	385	
439		E	E	E	E	жовта тверда речовина		298 [M+Na]		
440		C	D	D	D	жовта тверда речовина	172- 179	401	399	
441		A	A	A	A	світло- жовта тверда речовина ,	61-62	278	276	

						сипка не				
442		A	A	A	A	зовсім біла тверда речовина	195-196	297	293	
443		C	C	A	A	жовта тверда речовина	173-177	387	385	
444		A	A	A	A	біла тверда речовина	121-123	336		
445		A	A	B	A	коричнєве масло		408	406	
446		E	E	E	E	біла тверда речовина	152-153	347	345	
447		E	E	E	E	блідо-жовта рідина		214		
448		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		364		
449		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		489		
450		A	B	A	A	біла тверда речовина	155	294	292	
451		D	D	D	D	біла тверда речовина	158-160	263	261	
452		A	A	A	A	біла тверда речовина	108-109	326	324	
453		B	A	A	A	світло-жовта склоподібна речовина		344	342	
454		C	D	D	A	не зовсім біла тверда речовина	153.5-157.9	337	334	
455		C	A	B	A	біла тверда речовина	101-103	268	266	
456		D	A	B	A	жовте масло		377		
457		B	A	B	A	світло-жовта тверда речовина	53-55	257		
458		D	D	D	B	біла липка тверда речовина		358	356	

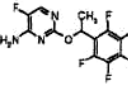
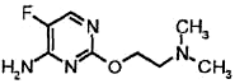
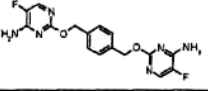
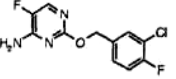
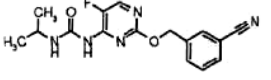
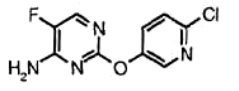
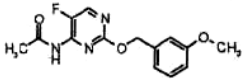
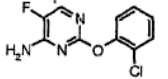
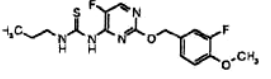
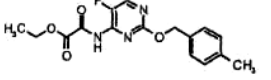
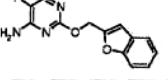
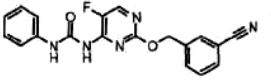
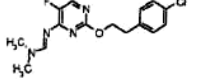
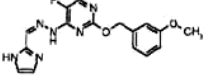
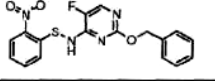
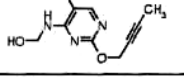
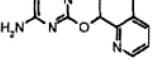
459		A	A	B	A			352	350	
460		A	A	A	A	біла тверда речовина		304	302	
461		E	E	E	E	смолопод ібна рідина			290	
462		B	C	B	A	біла тверда речовина	143- 144	278	276	
463		C	B	D	B	безбарвне масло		308	306	
464		D	C	D	D	не зовсім біла тверда речовина	171- 174	419	417	
465		A	A	A	A	жовтувато- коричнева тверда речовина	155- 157	271	269	
466		D	D	D	D	світло-жовта склоподібна речовина		386	384	
467		A	A	A	A	біла тверда речовина	120- 121	292.8 (Na+)		
468		A	A	A	A	білий порошок	143- 145	254		
469		A	A	A	A	біла тверда речовина	98-99	288		
470		C	C	D	D	блідо- рожева тверда речовина	154.4- 157.2	342	340	
471		E	E	E	E	смолопод ібна рідина		282		
472		A	A	A	A	жовта тверда речовина	58-61	266	264	
473		C	A	C	A	сіпка біла тверда речовина	123- 124	253	251	
474		A	A	A	A	прозоре масло			324	
475		B	A	B	A	біла тверда речовина	170- 171	349	351	

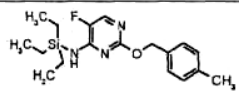
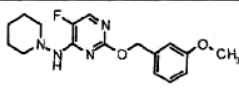
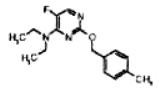
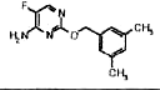
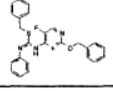
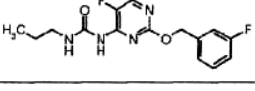
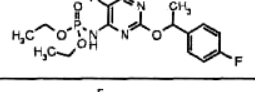
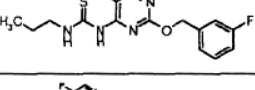
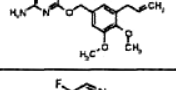
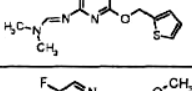
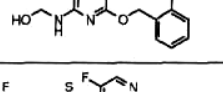
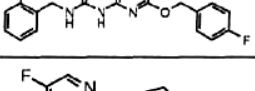
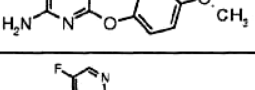
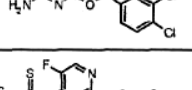
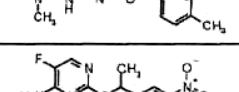
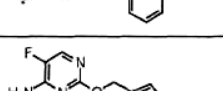
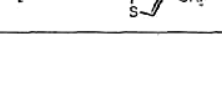
476		A	A	A	A	біла тверда речовина	123- 125	318	316	
477		D	B	D	D	біла тверда речовина	189- 191	389	387	
478		A	A	B	A			372	370	
479		B	B	A	A	жовта тверда речовина	143- 150	488		
480		D	D	D	D	світло- жовта тверда речовина	150- 154	324	322	
481		A	A	A	A	біла тверда речовина	169- 174 (dec)			
482		D	C	D	D	не зовсім біла тверда речовина	111- 115	312	309	
483		A	A	A	A	прозоре жовте масло		307		
484		A	A	A	A	жовте масло		323		
485		D	D	D	D	біла тверда речовина	206- 207	357	355	
486		C	C	D	D	тверда речовина кольору слонової кістки	188- 189	302	300	
487		D	A	D	A	біла тверда речовина	153.8- 157.1	268	266	
488		D	D	D	D	біла тверда речовина	191- 192	238	236	
489		A	A	D	B	біла тверда речовина	122- 123	182	180	
490		A	A	A	A			306	304	
491		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина		411		
492		D	C	D	C	блідо- коричнева тверда речовина	139- 143	335	333	

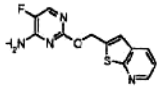
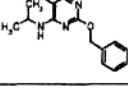
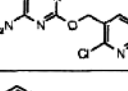
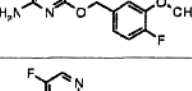
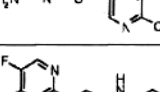
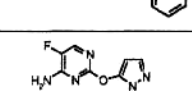
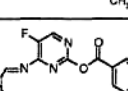
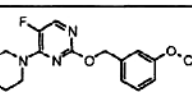
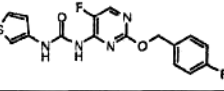
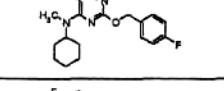
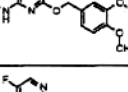
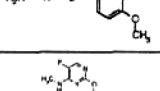
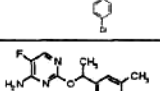

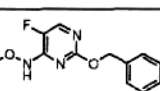


493		D	D	D	C	біло-жовта тверда речовина	95-98	318	315	
494		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	77-78	293		
495		E	E	E	E	жовта тверда речовина		350		
496		E	E	E	E	біло-жовта тверда речовина		463		
497		D	C	B	A	біла тверда речовина	123-124	352	350	
498		A	A	A	A	біла тверда речовина	56-58	296	294	
499		E	E	E	E				292	
500		A	A	A	A	біла тверда речовина	147-150	306	304	
501		A	A	A	A	в'язка напівтверда речовина		316	314	
502		D	D	D	D	біла тверда речовина	130-134		336	
503		A	A	A	A	прозоре масло		341	339	
504		D	D	D	B	біла тверда речовина	165-166	412	410	
505		E	E	E	E	коричнева рідина		294		
506		D	D	C	A	біла тверда речовина	95-97	346	344	
507		D	A	B	A	жовта смолоподібна тверда речовина		382		
508		A	A	A	A	жовтувато-коричнева тверда речовина		226		
509		C	D	D	D	жовтувато-коричнева тверда речовина	72-77	220	218	

510		B	A	B	A	біла тверда речовина	150	262	260	
511		C	C	B	B	жовте масло			271	
512		D	D	D	B	не зовсім біла тверда речовина	63-67	318		
513		A	A	A	A	клейка тверда речовина			264	
514		A	A	A	A	жовте масло			288	
515		D	D	D	A	коричнева тверда речовина	123- 129	363	361	
516		A	A	A	A	прозоре- біде жовте масло		303	301	
517		A	A	A	A	біла тверда речовина	125- 127	243		
518		A	A	A	A	жовтувато- коричнева тверда речовина		335		
519		D	D	D	D	біла тверда речовина	208- 211	405	403	
520		E	E	E	E	біло- жовта тверда речовина		308		
521		E	E	E	E	біло- жовта тверда речовина		278		
522		D	D	D	C	тверда речовина кольору іржі	188- 189	246	244	
523		A	A	A	A	біла тверда речовина	127- 130	356.8 (Na+)		
524		D	B	D	B	біла тверда речовина	100- 101	264	262	
525		A	A	A	A	жовта тверда речовина	154- 160	427	425	
526		D	D	D	B	жовта тверда речовина	216- 218		404	

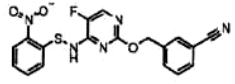
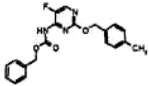
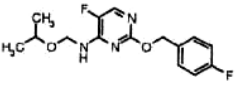
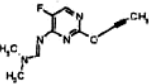
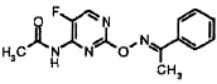
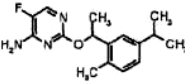
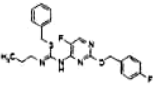
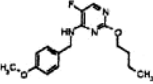
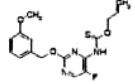
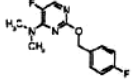
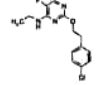
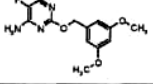
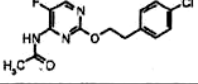
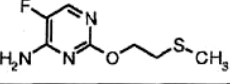
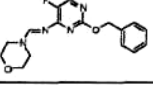
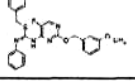
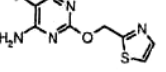
527		D	D	B	A	жовта тверда речовина	178- 182	459	457	
528		D	B	A	A	жовтувато- коричнева тверда речовина	121- 124	327	325	
529		D	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина	188- 190			
530		B	A	A	A	блідо- бурштино- ве масло		321		
531		A	A	A	A			384	382	
532		D	C	C	B	не зовсім біла тверда речовина	157- 162	343	341	
533		D	C	B	B	біла тверда речовина	120- 123	331	329	
534		D	C	D	C	біла тверда речовина	147- 148	335	333	
535		D	D	D	D	біла тверда речовина	182- 183	387	385	
536		C	C	D	D	біла тверда речовина	171- 172	319	317	
537		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	112- 113	292	290	
538		B	A	C	B	блідо- бежева тверда речовина	103- 107	250	247	
539		D	D	A	A	біла тверда речовина	142- 144	373	371	
540		A	A	A	A	біла тверда речовина	185	289	287	
541		A	A	A	A	біла тверда речовина	99- 100	347		
542		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		266		
543		A	A	A	A	безбарвне масло			276	

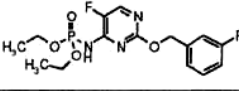
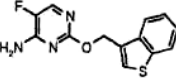
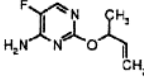
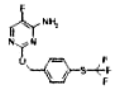
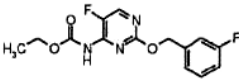
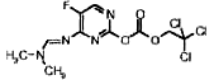
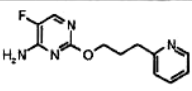
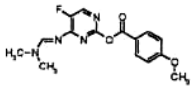
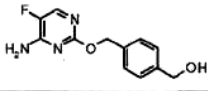
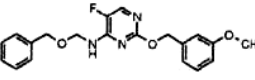
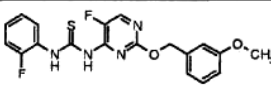
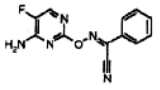
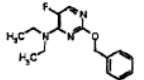
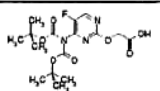
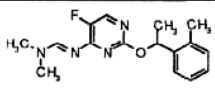
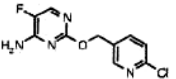
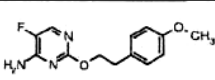
544		D	D	D	C	біла тверда речовина	134- 140		322	
545		D	B	D	C	біла тверда речовина	134- 135		199	
546		B	D	B	B	біла тверда речовина	235- 238		360	
547		A	A	A	A	біла тверда речовина	130- 132	273	271	
548		D	D	D	D	біла тверда речовина	196- 198	330	328	
549		D	D	C	D	біла тверда речовина	187- 188	241	239	
550		A	A	A	A	біла тверда речовина	105- 106	292	290	
551		E	E	D	C	біла тверда речовина	155- 156	240	238	
552		D	A	D	A	не зовсім біла тверда речовина	148- 149	369	367	
553		A	A	A	A	прозоре масло		334	332	
554		C	A	C	A	біла тверда речовина	123- 124	260	258	
555		D	D	D	D	біла тверда речовина	203- 205 (dec)	364	362	
556		D	A	C	A	біла тверда речовина	100- 103	323		
557		D	D	C	D	біла тверда речовина	208- 210	343	341	
558		C	C	A	A	жовта тверда речовина	167- 171	373	371	
559		A	A	B	A	блідо- жовта тверда речовина		212		
560		D	A	D	C	жовта тверда речовина		261	259	

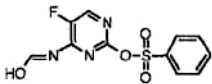
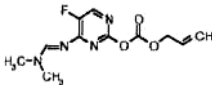
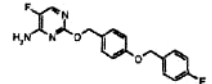
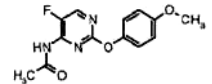
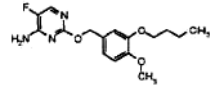
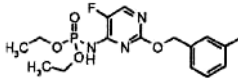
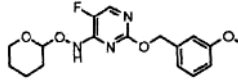
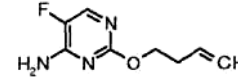
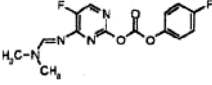
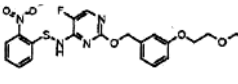
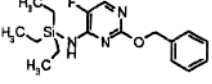
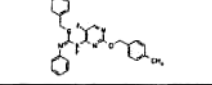
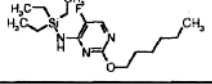
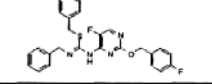
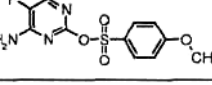
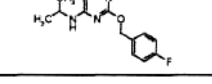
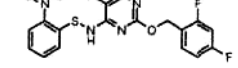
561		A	A	A	A	прозоре масло		349		
562		D	C	D	D	жовте масло		333	331	
563		E	E	E	E	безбарвна рідина		290		
564		C	A	B	A	біла тверда речовина	109	248	246	
565		E	E	E	E	біла тверда речовина		445		
566		D	D	D	D	біла тверда речовина	158- 159	323	321	
567		C	A	C	B	прозоре жовте масло		388	386	
568		A	A	B	A	не зовсім біла тверда речовина	125- 126	339	337	
569		B	A	A	A	біла тверда речовина	90	320	318	
570		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	101- 102	281		
571		A	A	A	A	оіла тверда речовина	132- 133	280	278	
572		C	B	C	A	не зовсім біла тверда речовина	178- 179	405	403	
573		D	D	C	B	біла тверда речовина	201- 202	236	234	
574		A	A	A	A	біла тверда речовина	131	289	287	
575		E	E	E	E	жовте масло		321		
576		C	A	C	A	біла тверда речовина	117- 122		277	
577		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	86-88	240		

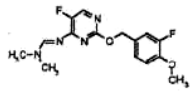
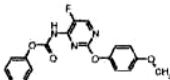
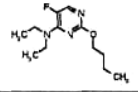
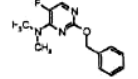
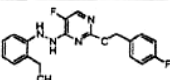
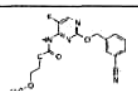
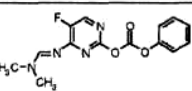
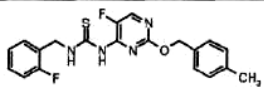
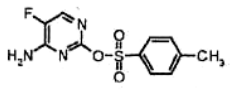
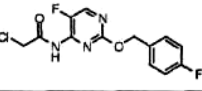
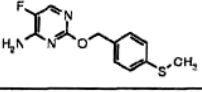
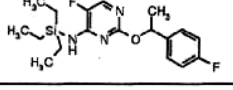
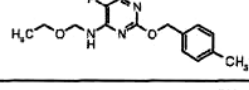
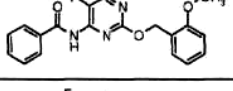
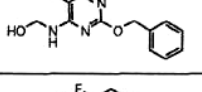
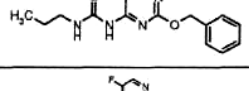
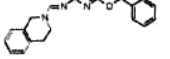
578		A	A	A	A	біло- жовта тверда речовина	140- 142	277		
579		E	E	E	E	біло- жовта тверда речовина		262		
580		D	B	B	A	біла тверда речовина	185- 187	256		
581		A	A	A	A	біла тверда речовина	120	268	266	
582		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	162	290	288	
583		A	A	D	A	біла тверда речовина	108- 109	249	247	
584		D	A	D	A	не зовсім біла тверда речовина	153- 154	224	222	
585		A	A	A	A	біла тверда речовина	125 (dec)	323		
586		D	D	D	D	безбарвне масло		320		
587		C	A	D	D	біла тверда речовина	200- 201	363	361	
588		D	D	D	D	біла тверда речовина	86.3- 89.8	335		
589		D	D	D	D	біла тверда речовина	>200	294	292	
590		A	A	A	A	біла тверда речовина	154	268	266	
591		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		282		
592		A	A	A	A	жовте масло			260	
593		E	E	D	B	біла тверда + речовина	134- 135	240	238	
594		D	C	D	B	біла тверда речовина	104.4- 107	356	354	

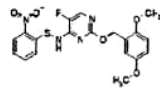
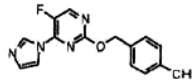
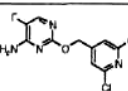

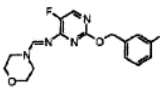
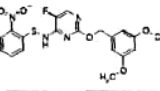
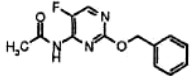
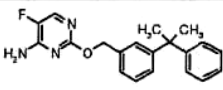
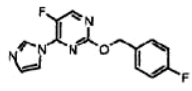

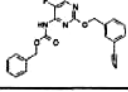
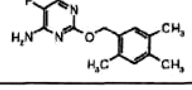
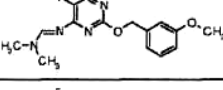
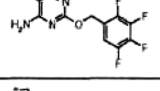
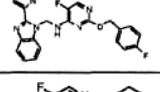
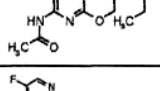
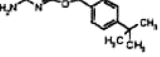
595		D	D	C	A	не зовсім біла тверда речовина	160- 161	391	389	
596		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	105- 107	305	302	
597		A	A	A	A	прозоре масло			280	
598		A	A	B	A	біла тверда речовина	156- 160	356		
599		A	A	B	A	прозоре масло		359	357	
600		A	A	A	A	прозоре масло		365		
601		A	A	A	A	біла тверда речовина	53-54	308	306	
602		D	D	D	B	біла тверда речовина	144		247	
603		D	D	C	A	не зовсім біла тверда речовина	173- 176	374	372	
604		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	106- 108	####	####	
605		D	A	B	A	тверда речовина	64-67	350		
606		E	E	E	E			316		
607		D	C	D	D	біла тверда речовина	112- 113		334	
608		B	A	B	A	темно- червоне масло		279	262	
609		A	A	A	A	біла тверда речовина	112	280	278	
610		C	B	A	A	біла тверда речовина	157- 159	319		
611		A	A	A	A	біла тверда речовина	143- 145			

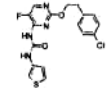
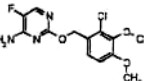
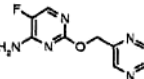
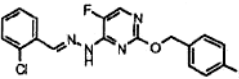
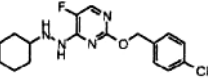
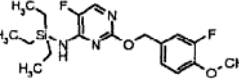
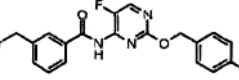
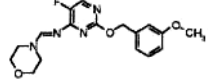
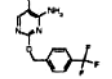
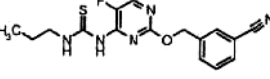
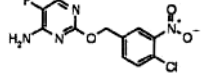
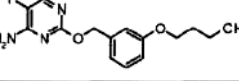
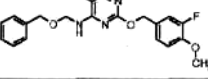
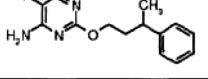
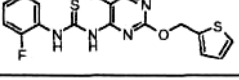
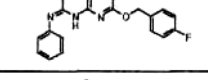

612		A	A	A	A	світло-жовта тверда речовина	165-172	398	396	
613		A	A	A	A			368	366	
614		A	A	A	A	біла тверда речовина	75-76	310	308	
615		A	A	C	A	жовта тверда речовина	58-60	237		
616		A	A	A	A	біла тверда речовина	149-151		287	
617		A	A	A	A	прозоре масло			288	
618		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		429		
619		E	E	E	E	смолоподібна рідина		306		
620		E	E	E	E	блідо-жовта рідина		350		
621		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		266		
622		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		296		
623		B	A	A	A	біла тверда речовина	112	280	278	
624		B	A	B	A	світло-коричнева тверда речовина	128-130	310		
625		D	C	D	C	біла тверда речовина	114-115		202	
626		A	A	A	A	біла тверда речовина	130-131	317		
627		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		475		
628		B	A	C	A	бежева тверда речовина	101-103	227		

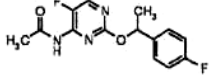
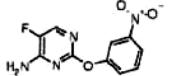
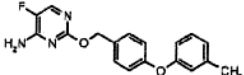
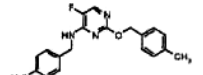
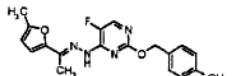
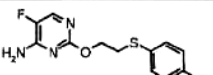
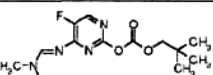
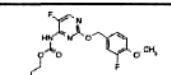
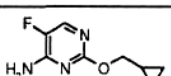
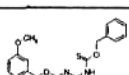
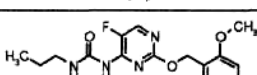
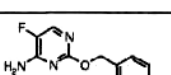
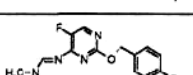
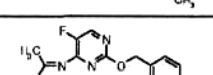
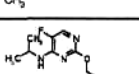
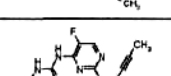
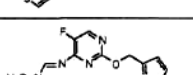
629		D	B	D	B	світло-жовта тверда речовина		374	372	
630		A	A	A	A	біла тверда речовина	167-169	276		
631		D	D	D	D	прозоре жовте масло		184	182	
632		A	A	A	A	біла тверда речовина	128-131	320	318	
633		A	A	A	A	біла тверда речовина			308	
634		A	A	A	A	біла тверда речовина	130-133	359		
635		D	A	C	A	біла тверда речовина	117-118		247	
636		A	A	A	A	біла тверда речовина	132-135	319		
637		A	A	A	A	біла тверда речовина	158-160		249	
638		D	B	B	A	біла тверда речовина	77-78	370	368	
639		B	A	A	A	біла тверда речовина	136-137	403	401	
640		A	A	A	A	жовтувате біла тверда речовина	218-220	258		
641		E	E	E	E	біло-жовта рідина		276		
642		E	E	E	E	біла піна	61-65	410 (M+Na)		
643		A	A	A	A	пастоподібна не зовсім біла тверда речовина				
644		A	A	A	A	біла тверда речовина*	164-166	255		
645		D	B	C	A	біла тверда речовина	117-118	264	262	

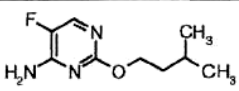
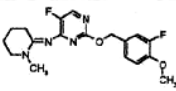
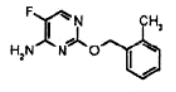
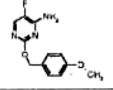
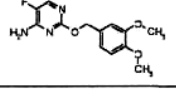
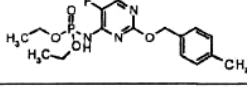
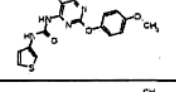
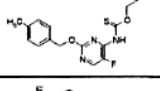
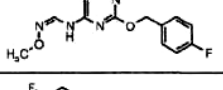
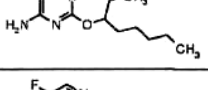
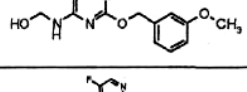
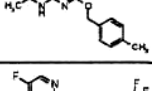
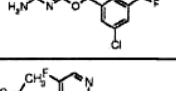
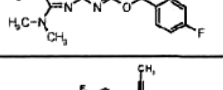
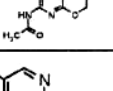
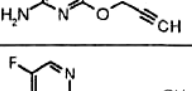
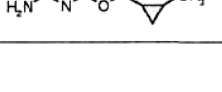
646		A	A	B	A	біла тверда речовина	185- 187	298	296	
647		A	A	A	A	біла тверда речовина	89-90	290.8 (Na+)		
648		A	A	A	A	біла тверда речовина	132	344	342	
649		D	A	D	C	світло- жовта тверда речовина	130- 132	278		
650		A	A	A	A	жовта тверда речовина	108	322	320	
651		D	D	D	D	біла тверда речовина		381	379	
652		D	A	D	B	жовте масло		350	348	
653		C	A	D	D	біла тверда речовина	58-59	184		
654		A	A	A	A	біла тверда речовина	118- 121	324		
655		B	C	B	A	жовта тверда речовина	144- 146	461	459	
656		A	A	A	A	прозоре масло		334		
657		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		459		
658		D	B	D	B	жовта смолоподібн а тверда речовина				
659		E	E	E	E	блідо-жовта тверда речовина		477		
660		C	D	A	A	біла тверда речовина	160- 161			
661		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		280		
662		C	C	D	A	жовта тверда речовина	176	409	407	

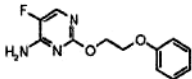
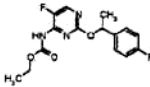

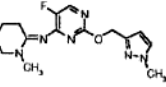
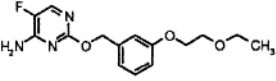
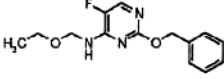
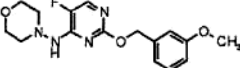
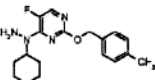
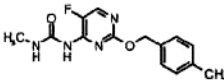
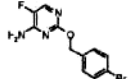
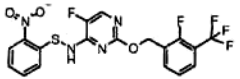
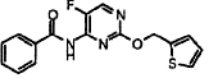
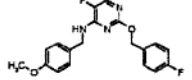
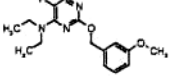
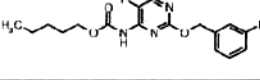
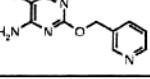
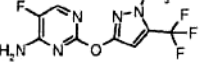
663		A	A	A	A	жовта тверда речовина	123- 124	323		
664		D	D	D	C	не зовсім біла тверда речовина	125- 127	356		
665		E	E	E	E	безбарвна рідина		242		
666		E	E	E	E	жовта тверда речовина		248		
667		D	A	D	A	коричнева тверда речовина	108- 111	357	355	
668		A	A	C	A			347	345	
669		A	A	A	A	біла тверда речовина	135- 136	305		
670		B	A	B	A	не зовсім біла тверда речовина	188- 190	401	399	
671		A	A	A	A	біла тверда речовина	153- 154			
672		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	127- 129	314		
673		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	94-95	266	264	
674		A	A	A	A	прозоре масло		366	364	
675		A	A	A	A	трохи жовтувато- коричнева воскоподібна тверда речовина		292	290	
676		D	D	C	A	жовте масло		354	352	
677		A	A	A	A	біла тверда речовина	113- 114	250	248	
678		C	A	D	A	не зовсім білі кристали	128- 129	321	319	
679		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	98-99	363		

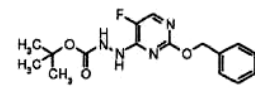
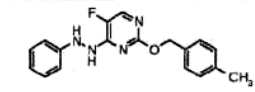
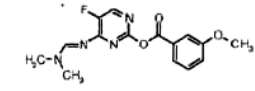
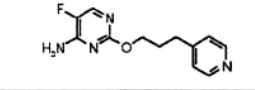
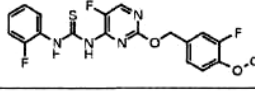
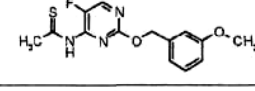
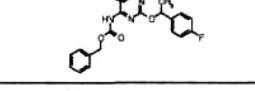
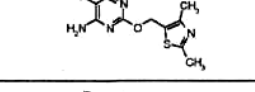
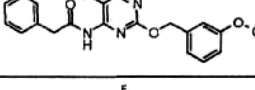
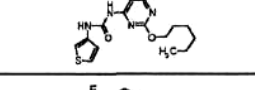
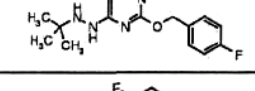
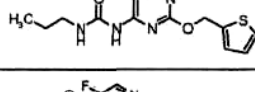
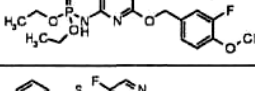
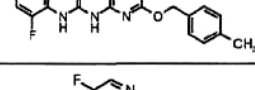
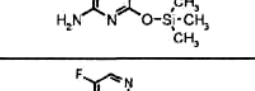
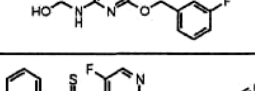
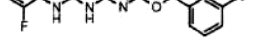
680		C	C	D	D	жовта тверда речовина	175- 182	433	431	
681		A	A	A	A	біла тверда речовина	86-88	285		
682		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	153- 155	290		
683		E	E	E	E	безбарвне масло		236 [M+Na]		
684		A	A	A	A	біла тверда речовина	94-95	335		
685		D	D	D	A	жовта тверда речовина	175- 183	433	431	
686		E	E	E	E	біла тверда речовина	160- 161	262	260	
687		D	D	C	A	жовта тверда речовина	122	338	336	
688		A	A	A	A	біла тверда речовина	93-95	289		
689		A	A	A	A	біла тверда речовина	126- 128	254	252	
690		A	A	B	A			379	377	
691		B	A	B	A	жовта тверда речовина	162	262	260	
692		A	A	A	A	прозоре жовте масло		305		
693		A	A	A	A	біла тверда речовина	127- 130	292	290	
694		D	C	D	C	біла тверда речовина	181- 183	451	449	
695		D	C	D	A	біла тверда речовина	100- 102	256		
696		B	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	98- 102	276	274	

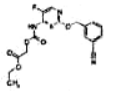
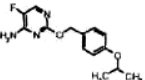
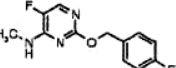
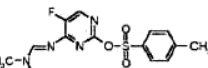
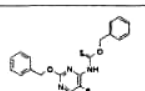
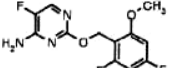
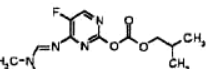
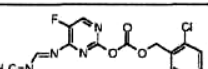
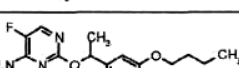
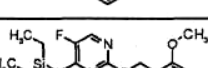
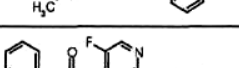
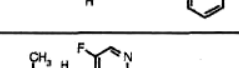
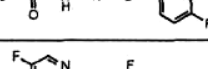
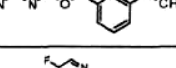
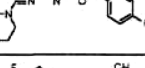
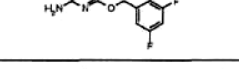
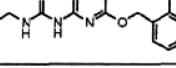
697		C	C	D	D	світло-жовта тверда речовина		393		
698		A	A	A	A	біла тверда речовина	117	314	312	
699		B	A	A	A	жовтувато-коричнева тверда речовина		222		
700		C	A	D	B	жовтувато-коричнева тверда речовина	185-187	375	373	
701		D	A	D	A	блідо-жовта тверда речовина	138-142	332	329	
702		A	A	A	A	прозоре масло		382	380	
703		D	D	D	C	біла тверда речовина	116-117	435	433	
704		A	A	A	A	біла тверда речовина	76-77	347		
705		B	A	A	A	біла тверда речовина	117-119	288	286	
706		D	B	D	A	світло-жовта тверда речовина	163-165	346	344	
707		A	A	A	A	оранжева тверда речовина	156	299	297	
708		A	A	A	A	біла тверда речовина	89-90	292	290	
709		D	B	D	A	прозоре безбарвне масло		388	386	
710		B	A	B	A	безбарвне масло		262	260	
711		C	A	B	A	біла тверда речовина	138-139	379	377	
712		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина		415		
713		B	A	A	A	коричнева тверда речовина	95-98	238		

714		A	A	A	A	жовте масло		294	292	
715		D	D	C	B	біла тверда речовина	198- 201	251	249	
716		A	A	A	A	жовта тверда речовина	93	326	324	
717		A	A	B	A			338		
718		C	C	C	A	блідो- жовта тверда речовина	135- 139	356	353	
719		E	E	D	B	біла тверда речовина	103- 104	300	298	
720		A	A	A	A	біла тверда речовина	115	299		
721		E	E	E	E			370	368	
722		D	C	D	D	світло- жовта тверда речовина	58-59	184	182	
723		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина		400		
724		D	D	D	C	біла тверда речовина	170- 171	335	333	
725		A	A	A	A	жовта тверда речовина	146- 147	346	344	
726		A	A	A	A	біла тверда речовина	109- 110	305		
727		A	A	A	A	прозоре жовте масло		307	305	
728		E	E	E	E	коричнев а рідина		228		
729		B	B	B	C	світло- жовта тверда речовина	178- 180	307		
730		A	A	A	A	прозоре жовте масло		279		

731		D	D	D	D	біла тверда речовина	84-85	200	198	
732		B	A	A	A	блідо- бурштино ве масло		362		
733		A	A	A	A	біла тверда речовина	96-98	234	232	
734		A	A	A	A	біла тверда речовина	110- 111	250	248	
735		A	A	A	A	біла тверда речовина			278	
736		D	D	D	D	біла тверда речовина		370	368	
737		D	D	D	D	жовта тверда речовина		361		
738		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина		334		
739		A	A	A	A	біла тверда речовина	87-88	295	293	
740		E	E	D	D	жовте масло		242	240	
741		A	A	C	A	прозоре безбарвне масло		280	278	
742		E	E	E	E	блідо- жовта тверда речовина		284 [M+Na]		
743		A	A	A	A	жовта тверда речовина	93		320	
744		A	A	A	A	жовтувато- коричнева тверда речовина		335		
745		A	A	A	A	біла тверда речовина	158- 160	224		
746		D	A	D	D	оранжева тверда речовина	106- 108	168	166	
747		B	A	D	A	жовтувато- коричнєве масло		--	196	

748		E	E	D	D	біла тверда речовина	112- 113	250	248	
749		A	A	A	A			324	322	
750		C	B	C	A			328		
751		C	A	B	A	біло- бурштино- ве масло		319		
752		A	A	A	A	безбарвне масло		308	306	
753		A	A	A	A	прозоре біло-жовте масло		278	276	
754		D	C	D	D	безбарвне масло		336	333	
755		D	D	C	C	біло- жовте масло		331		
756		C	D	D	D	біла тверда речовина	199- 200	348	346	
757		A	A	A	A	світло- жовті голки	127- 129	299	297	
758		C	B	C	A	жовта тверда речовина	163- 170	459	457	
759		C	A	B	A	жовте масло		330	328	
760		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина			356	
761		E	E	E	E	коричнев- а рідина		306		
762		A	A	A	A	біла тверда речовина	61-62	352	350	
763		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина		221		
764		D	D	D	D	біла тверда речовина	145- 146	278	276	

765		D	D	D	C	біла тверда речовина	44-49	335	333	
766		D	C	D	B	темно- коричнева тверда речовина	132- 140	325	323	
767		A	A	A	A	біла тверда речовина	110 (dec)	319		
768		D	C	D	C	біла тверда речовина	183- 184	249	247	
769		D	A	B	A	не зовсім біла тверда речовина	150- 152	421	419	
770		A	A	A	A	жовте масло			306	
771		A	A	A	A			386	384	
772		A	A	A	A	жовта тверда речовина	180- 181	255		
773		D	D	C	A	біла тверда речовина	132- 134	368	366	
774		D	D	D	D	світло- жовта тверда речовина		339		
775		D	D	D	D	біла тверда речовина	77-80	310	307	
776		D	D	D	D	біла тверда речовина	157- 158	311	309	
777		D	C	D	D	біла тверда речовина		404	402	
778		A	A	A	A	біла тверда речовина	146- 147	387	385	
779		A	A	A	A	біла тверда речовина	118- 120			201
780		A	A	A	A	біла тверда речовина	107- 108	268	266	
781		D	C	D	B	світло- жовта тверда речовина	160- 162	398	396	



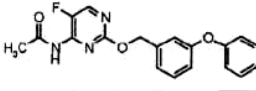
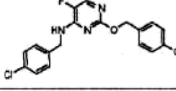
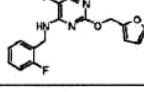
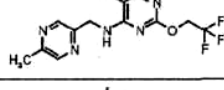

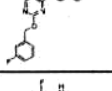

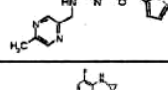




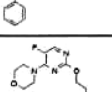


782		C	A	D	C			375	373	
783		A	A	A	A	не зовсім біла тверда речовина	51-54	278	276	
784		D	D	D	D	біла тверда речовина	112-115		250	
785		A	A	A	A	біла тверда речовина	163-164	340		
786		E	E	E	E	блідо-жовта напівтверда речовина		370		
787		A	A	A	A	біла тверда речовина	171	286	284	
788		A	A	A	A	біла тверда речовина	59-60	285		
789		A	A	A	A	біла тверда речовина	134-141	353		
790		A	A	A	A	прозоре масло			304	
791		E	E	E	E	прозоре масло		365		
792		C	B	A	A	біла тверда речовина	123-125	338	336	
793		D	D	D	D	не зовсім біла тверда речовина	158-166	323	321	
794		A	A	A	A	біла тверда речовина	108		266	
795		A	A	A	A	біла тверда речовина	124-125	335		
796		A	A	A	A	біла тверда речовина	149	286	284	
797		C	A	B	A	не зовсім біла тверда речовина	167-168	417	415	
798		A	A	A	A	прозоре масло			358	

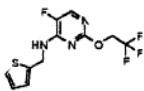
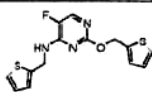
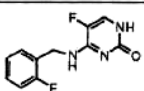
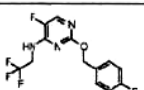


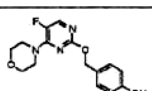
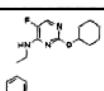


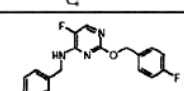
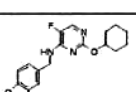
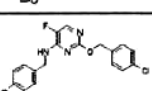
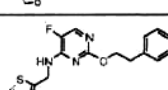
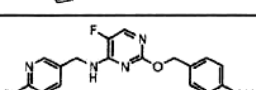
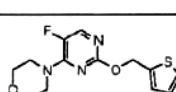

799		D	D	D	D	біла тверда речовина	200- 202	363	361	
800		A	A	A	A	жовтувато- коричнева тверда речовина		238		
801		E	E	E	E	не зовсім біла тверда речовина			338	
802		D	D	D	D	ола тверда речовина	98-99	230	228	



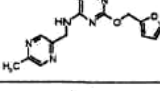




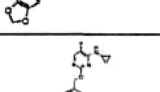

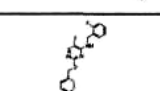

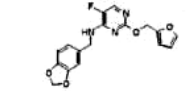





Таблиця II



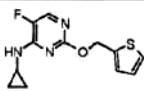
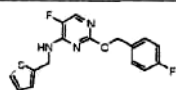
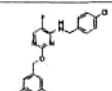


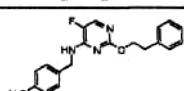
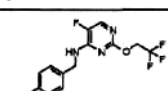
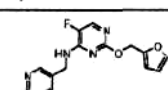
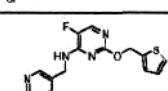
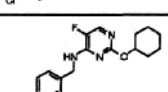
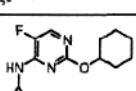

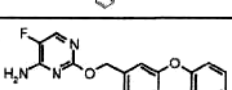
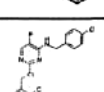
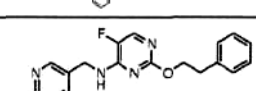
1 DP-активність сполук проти SEPTTR при концентрації 50 і 200 ч/млн

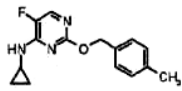
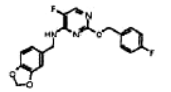

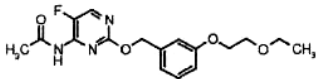
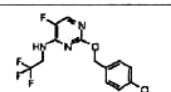
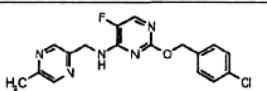




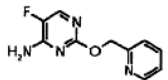
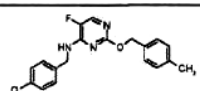

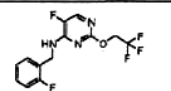
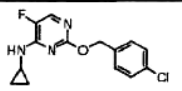

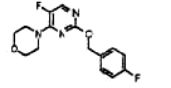
Спол ука	Структура	SEPTTR 1DP 50 ч/млн	SEPTTR 1DP 200 ч/млн	Зовнішні й вигляд	Т.пл.	Мас- спектр дані диплом (ES+)	Мас- спектр дані (ES-)	ГХМС
803		D	B			320		
804		C	B			360		
805		B	A			342		
806		E	A			384		
807		E	A			294		
808		A	A			350		
809		B	A			346		
810		E	A			350		
811		A	A			412		
812		E	A			290		

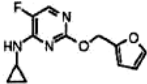
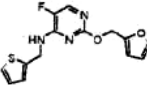
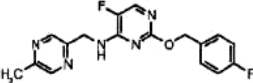
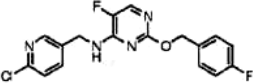

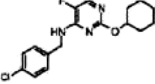
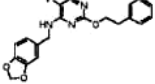
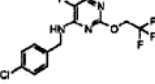


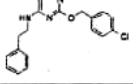


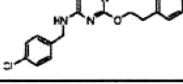


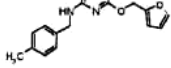
813		A	A			412		
814		E	A			384		
815		A	A	біла тверда речовина	115- 118	354	352	
816		A	A			378		
817		C	A			318		
818		D	D			317		
819		E	A	не зовсім біла тверда речовина		328		
820		C	A			362		
821		E	A			290		
822		C	A			332		
823		E	A			290		
824		A	A			346		
825		B	A			364		
826		E	A			328		
827		D	C			314		
828		D	D			304		
829		C	A			428		

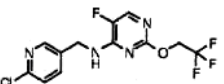
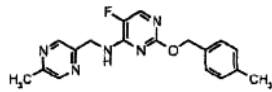
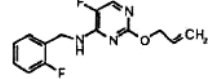
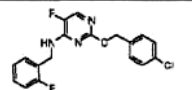
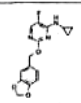
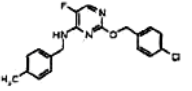

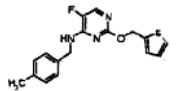


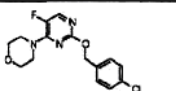
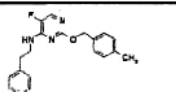
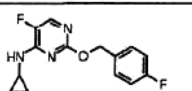
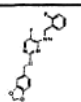

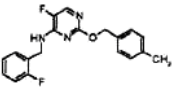

830		D	D			308		
831		B	A			322		
832		D	D	біла тверда речовина	167- 169	238	236	
833		C	B				318	
834		E	A			296		
835		E	A			384		
836		B	A			304		
837		D	D			316		
838		E	A			384		
839		E	A			360		
840		B	A			362		
841		B	A			346		
842		A	A			388		
843		C	A			330		
844		A	A				357	
845		A	A			296		
846		D	C	біла тверда речовина	108- 110	226	224	


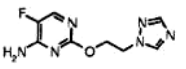
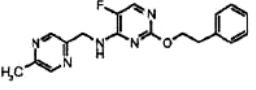


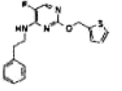

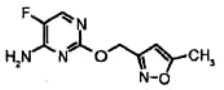
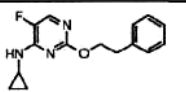
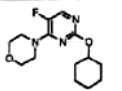


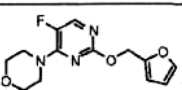
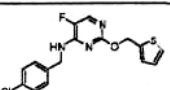
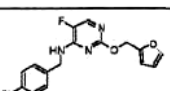
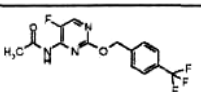
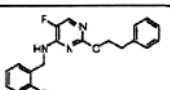
847		A	E	біла тверда речовина	155- 157	288	286	
848		D	D	біла тверда речовина		212	210	
849		A	A			316		
850		D	B	жовтуват о-біла тверда речовина	189- 191	144		
851		A	A			380		
852		B	A			278		
853		D	D	біла тверда речовина	112- 114	158		
854		B	A			368		
855		E	A			344		
856		E	A	не зовсім біла тверда речовина		221		
857		B	A			397		
858		D	C				335	
859		A	A			344		
860		E	A			400		
861		D	C			316		
862		B	A			338		
863		A	A			398		

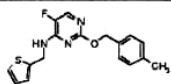
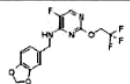
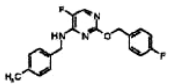


864		D	C	біла тверда речовина	115- 117	212	210	
865		C	A			358		
866		D	A			266		
867		A	A			334		
868		B	A			414		
869		E	A			346		
870		E	A			330		
871		D	C			338		
872		C	B			316		
873		D	D			335		
874		D	D			351		
875		D	A			316		
876		D	D			249		
877		E	A			330		
878		A	A	жовта смолопод ібна тверда речовина		312	310	
879		A	A			380		
880		D	C			359		

881		A	A		274		
882		A	A		372		
883		A	A		398		
884		A	A	оранжеве масло	350	348	
885		C	B			334	
886		A	A		360		
887		E	A		294		
888		D	B		329		
889		A	A		397		
890		E	A		352		
891		A	A	жовтуват а тверда речовина	221		
892		B	A		358		
893		A	A		362		
894		D	D		320		
895		A	A		294		
896		E	A		384		
897		D	B		308		

898		D	D		250		
899		C	A		305		
900		B	A		344		
901		B	A		363		
902		E	A		317		
903		D	A		336		
904		D	C		368		
905		C	B		336		
906		E	A		346		
907		B	A		398		
908		A	A		358		
909		E	A		328		
910		E	A		334		
911		D	D		358		
912		E	A		350		
913		A	A		329		
914		D	A		314		

915		D	D			337		
916		A	A			340		
917		D	В	жовтуват о-біла тверда речовина	54- 56	278	276	
918		A	A			362		
919		E	A			304		
920		A	A			359		
921		A	A			364		
922		В	С			330		
923		E	A			352		
924		A	A			362		
925		D	D			324		
926		A	A			338		
927		В	A			278		
928		A	A			372		
929		В	A			374		
930		D	A			342		
931		E	A			346		

932		A	A	біла тверда речовина ,	49- 51	170	168	
933		C	B	біла тверда речовина ,	145- 149		223	
934		D	C			340		
935		C	A			345		
936		A	A	біла тверда речовина ,	88- 91	234	232	
937		A	A			330		
938		E	A			296		
939		D	A	не зовсім біла тверда речовина		225		
940		D	D			274		
941		D	D			282		
942		A	A			414		
943		B	A			398		
944		D	D			280		
945		A	A			350		
946		B	A			334		
947		A	A	біла тверда речовина ,	144- 146	330	328	
948		D	D			342		

949		B	A		330	
950		D	D		346	
951		B	A		342	
952		E	C		261	
953		C	A		412	

Таблиця III

1 DP-активність сполук проти CERCBE, VENTIN і MYCOFI

Сполука №	CERCBE 1DP 25 ч/млн	CERCBE 1DP 75 ч/млн	VENTIN 1DP 25 ч/млн	VENTIN 1DP 75 ч/млн	MYCOFI 1DP 50 ч/млн	MYCOFI 1DP 200 ч/млн
1	C	C	A	A	C	B
3	E	E	D	A	E	E
4	A	A	A	A	E	E
5	E	E	A	A	E	E
7	B	B	A	A	E	E
9	D	D	A	C	E	E
10	D	D	B	A	E	E
11	D	D	A	A	E	E
14	D	D	A	A	E	E
15	E	E	A	A	E	E
20	E	E	B	A	E	E
23	D	B	B	A	E	E
24	D	D	C	A	E	E
35	E	E	A	A	E	E
36	B	B	B	A	E	E
46	E	E	A	A	E	E

61	D	D	A	B	E	E
68	B	B	B	A	E	E
69	D	C	B	A	E	E
79	D	C	C	C	E	E
121	D	D	A	C	E	E
122	C	C	A	A	E	E
125	C	C	C	A	E	E
135	C	C	B	B	E	E
137	D	D	D	A	E	E
141	D	D	D	C	E	E
155	D	D	C	D	E	E
158	D	D	B	B	E	E
163	D	D	D	C	E	E
164	D	D	C	B	E	E
169	D	D	B	C	E	E
180	D	C	C	D	E	E
187	D	C	B	C	E	E
189	C	D	B	B	E	E
190	C	C	C	C	E	E
207	D	D	D	C	E	E
209	E	E	B	A	E	E
211	D	D	C	B	E	E
214	B	B	A	A	E	E
221	C	B	D	C	E	E
226	D	C	C	A	E	E
233	D	D	D	B	E	E
236	E	E	A	A	E	E
248	D	D	D	B	E	E
251	D	B	A	A	E	E
260	A	B	A	A	E	E
270	C	C	D	C	E	E

271	C	C	C	B	E	E
288	D	C	B	C	E	E
311	C	C	C	C	E	E
313	E	E	C	B	E	E
316	B	A	A	A	E	E
335	C	A	A	A	E	E
337	B	A	B	A	E	E
341	D	D	C	D	E	E
342	C	A	A	A	E	E
343	A	A	A	B	E	E
345	E	E	B	A	E	E
347	E	E	A	C	E	E
352	D	D	D	C	E	E
353	C	C	C	A	E	E
356	B	D	B	C	E	E
370	C	C	C	C	E	E
373	D	D	D	C	E	E
384	D	D	B	D	E	E
410	C	C	C	B	E	E
411	C	C	B	B	E	E
418	D	D	B	B	E	E
436	B	C	A	A	E	E
452	D	D	D	C	E	E
469	E	E	B	A	E	E
481	C	A	A	A	E	E
483	D	D	C	A	E	E
488	D	D	C	C	E	E
510	E	E	A	A	E	E
524	D	D	B	B	E	E
538	D	D	C	B	E	E
554	D	B	A	A	E	E

560	D	C	D	A	E	E
569	C	A	A	A	E	E
570	D	C	C	A	E	E
582	B	B	A	A	E	E
584	C	C	C	C	E	E
593	C	B	A	A	E	E
626	D	D	C	A	E	E
630	D	D	B	A	E	E
631	D	D	D	C	E	E
635	C	C	C	A	E	E
649	D	D	C	C	E	E
651	C	C	D	D	E	E
687	D	D	C	B	E	E
694	C	C	C	B	E	E
707	B	C	B	B	E	E
710	D	D	C	C	E	E
719	D	C	B	B	E	E
720	D	B	B	A	E	E
730	C	C	B	B	E	E
732	C	A	C	A	E	E
734	E	E	A	A	E	E
739	D	D	C	B	E	E
741	D	D	B	A	E	E
764	C	D	C	C	E	E
800	A	A	A	A	E	E
804	D	D	D	D	E	E
845	D	D	C	C	E	E
849	C	C	A	B	E	E
858	C	C	C	D	E	E
860	D	C	C	B	E	E
894	D	D	D	C	E	E

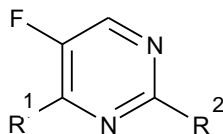
933	C	C	D	C	E	E
941	D	D	B	C	E	E
952	D	D	D	D	E	E

560	D	C	D	A	E	E
569	C	A	A	A	E	E
570	D	C	C	A	E	E
582	B	B	A	A	E	E
584	C	C	C	C	E	E
593	C	B	A	A	E	E
626	D	D	C	A	E	E
630	D	D	B	A	E	E
631	D	D	D	C	E	E
635	C	C	C	A	E	E
649	D	D	C	C	E	E
651	C	C	D	D	E	E
687	D	D	C	B	E	E
694	C	C	C	B	E	E
707	B	C	B	B	E	E
710	D	D	C	C	E	E
719	D	C	B	B	E	E
720	D	B	B	A	E	E
730	C	C	B	B	E	E
732	C	A	C	A	E	E
734	E	E	A	A	E	E
739	D	D	C	B	E	E
741	D	D	B	A	E	E
764	C	D	C	C	E	E
800	A	A	A	A	E	E
804	D	D	D	D	E	E
845	D	D	C	C	E	E
849	C	C	A	B	E	E
858	C	C	C	D	E	E
860	D	C	C	B	E	E
894	D	D	D	C	E	E

933	C	C	D	C	E	E
941	D	D	B	C	E	E
952	D	D	D	D	E	E

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



5

де R^1 являє собою $-N(R^3)R^4$; R^2 являє собою $-OR^{21}$; R^3 являє собою:

H;

10

 C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^5 ; C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^5 ;

5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, тіазолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, триазолілу; при цьому кожний гетероароматичний цикл

15

необов'язково заміщений 1-3 групами R^{29} ;

імідазол, конденсований з ароматичним або гетероароматичним циклом, вибраним з групи, яка складається з бензолу, оксазолу, ізоксазолу, фурану, тіазолу, піримідину, піридину, піролу, піразину, тіофену; при цьому кожний ароматичний або гетероароматичний цикл необов'язково

20

заміщений 1-3 групами R^{29} ;

бензо[1,3]діоксоліл;

3H-ізобензофуран-1-оніл;

ціано;

 C_3 - C_6 -алкініл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^5 ; $-C(=O)R^6$;

25

 $-C(=O)OCH_2C(=O)R^8$; $-C(=S)R^6$; $-C(=S)NHR^8$; $-C(=O)N(R^8)R^{10}$; $-OR^7$;

30

 $-P(O)(OR^{15})_2$; $-S(O)_2R^8$; $-SR^8$; $-Si(R^8)_3$; $-N(R^9)R^{10}$;

35

 $-N=C(R^{15})R^{16}$; $-(CHR^{24})_mR^{29}$; $-(CHR^{24})OR^{29}$ або $-C(=NR^{16})SR^{16}$;

де m дорівнює цілому числу від 1 до 3;

40

 R^4 являє собою:

H;

 C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^5 ; $-C(=O)R^6$ або $-C(=O)N(R^8)R^{10}$;

45

як альтернатива R^3 і R^4 , взяті разом, можуть утворювати:5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ; $=C(R^{12})N(R^{13})R^{14}$; $=C(R^{15})OR^{15}$;

50

або

 $=NR^{31}$; R^5 незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_1 - C_4 -алкілтіо, C_1 - C_4 -галогеналкілтіо, аміно, C_1 - C_3 -алкіламіно, C_2 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_2 - C_6 -алкілкарбоніл, C_2 - C_6 -алкіламінокарбоніл, -ОН, N-метилпіперазин або C_3 - C_6 -триалкілсиліл;

55

- R^6 незалежно являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_5 -галогеналкіл, C_1 - C_5 -алкокси, C_1 - C_5 -галогеналкокси, C_2 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_1 - C_4 -алкоксіалкокси, C_2 - C_6 -алкіламінокарбоніл; 1-бензо[1,2,3]тіадіазол-7-іл, тіазоліл, бензил, феніл, фенокси або бензилокси, де тіазоліл, бензил, феніл, фенокси або бензилокси необов'язково можуть бути заміщені 1-3 групами R^{20} , 5-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;
- R^7 являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_1 - C_5 -галогеналкіл, бензил, який необов'язково може бути заміщений 1-5 групами R^{20} , $CHR^{18}C(O)OR^{19}$ або 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;
- R^8 незалежно являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, C_2 - C_6 -діалкіламіно, феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{29} , або 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;
- де R^8 не є C_1 - C_6 -алкілом, коли R^{21} являє собою $-Si(R^8)_3$;
- R^9 являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, $-C(=O)R^{17}$ або феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ;
- R^{10} являє собою H або C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл або феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ;
- R^{11} незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -галогеналкілтіо, аміно, C_1 - C_6 -алкіламіно, C_2 - C_6 -діалкіламіно, C_2 - C_6 -алкоксикарбоніл або C_2 - C_6 -алкілкарбоніл;
- R^{12} являє собою H або C_1 - C_4 -алкіл;
- R^{13} і R^{14} незалежно являють собою H , ціано, $-OH$, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкілкарбоніл, феніл або бензил, де феніл або бензил необов'язково можуть бути заміщені 1-3 групами R^{20} ;
- як альтернатива R^{13} і R^{14} , взяті разом, можуть утворювати: 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;
- як альтернатива R^{12} і R^{13} , взяті разом, можуть утворювати: 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;
- R^{15} являє собою H або C_1 - C_6 -алкіл;
- R^{16} являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл або феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ;
- як альтернатива R^{15} і R^{16} можуть бути взяті разом у вигляді $-(CH_2)_4-$ або $-(CH_2)_5-$;
- R^{17} являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, феніл, фенокси або бензилокси, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{20} ;
- R^{18} являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -галогеналкіл;
- R^{19} являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл або бензил;
- R^{20} незалежно являє собою галоген, ціано, нітро, аміно, C_1 - C_6 -алкоксіалкокси, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -гідроксіалкіл, C_2 - C_6 -алкоксіалкіл, C_2 - C_6 -галогеналкоксіалкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_3 - C_6 -алкініл, C_3 - C_6 -галогеналкініл, гідроксил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_2 - C_6 -алкенілокси, C_2 - C_6 -галогеналкенілокси, C_3 - C_6 -алкінілокси, C_3 - C_6 -галогеналкінілокси, C_1 - C_6 -алкілтіо, C_1 - C_6 -галогеналкілтіо, C_1 - C_6 -алкілсульфоніл, C_1 - C_6 -галогеналкілсульфоніл, C_2 - C_6 -алкенілтіо, C_2 - C_6 -галогеналкенілтіо, C_2 - C_6 -галогеналкенілсульфоніл, C_3 - C_6 -алкінілтіо, C_3 - C_6 -алкінілсульфоніл, C_3 - C_6 -галогеналкінілсульфоніл, C_1 - C_6 -алкіламіно, C_2 - C_8 -діалкіламіно, C_3 - C_8 -діалкіламінокарбоніл, C_2 - C_6 -алкоксикарбоніл, C_2 - C_6 -алкілкарбоніл, C_3 - C_6 -триалкілсиліл, 2-[(E)-метоксііміно]-N-метилацетамідил, феніл, бензил, бензилокси, фенокси або 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, де кожний феніл, бензил, бензилокси, фенокси або 5- або 6-членний гетероароматичний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з груп R^{29} ;
- R^{21} являє собою:
- C_5 - C_{14} -алкіл;
- C_1 - C_6 -галогеналкіл;
- C_2 - C_4 -алкеніл;
- C_2 - C_4 -галогеналкеніл;
- C_3 - C_4 -алкініл;
- C_3 - C_4 -галогеналкініл;
- феніл, нафтил або тетрагідрокінолініл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ;

- $-(\text{CHR}^{22})_m \text{R}^{23}$;
 $-(\text{CHR}^{22})_m \text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$;
 $-(\text{CHR}^{22})_m \text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$;
 $-(\text{CHR}^{22})_m \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{26})\text{R}^{27}$;
5 $-(\text{CHR}^{22})_m \text{OR}^{28}$;
 $-(\text{CHR}^{22})_m \text{SR}^{28}$;
 $-(\text{CHR}^{22})_m \text{N}(\text{R}^{26})\text{R}^{27}$;
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$;
 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{30})(\text{R}^{32})$;
10 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$;
 $-\text{Si}(\text{R}^8)_3$;
 $-\text{SO}_2\text{R}^{27}$;
 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкоксикарбоніл}$;
цукри, вибрані з групи, яка складається з бета-О-глюкозатетраацетату, рамнози, фруктози і
15 пентози; або
5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, піразолілу, тіазолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, триазолілу або ізоксазолілу, де кожний 5- або 6-членний гетероароматичний цикл необов'язково може бути заміщений 1-5 групами R^{20} ;
20 R^{22} являє собою H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алокси}$, бензил або феніл, де кожний з бензилу або фенілу необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{20} ;
 R^{23} являє собою:
 $\text{C}_4\text{-C}_6\text{-алкіл}$;
 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкіл}$;
25 феніл, необов'язково заміщений 1-5 групами R^{20} ;
гетероароматичні цикли з конденсованими кільцями, вибрані з групи, яка складається з бензотіофенілу, хінолінілу, ізохінолінілу, тієно[2,3-b]піридилу, 1-метил-1Н-тієно[2,3-c]піразолілу, бензофуранілу і бензоімідазолілу, 2,3-дигідробензофуран-2-ілу, 4-метил-4Н-тієно[3,2-b]пірол-5-ілу, 1-метил-1Н-індол-5-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-2-ілу, імідазо[2,1-b]тіазол-6-ілу, бензотіазол-2-ілу, бензо[b]тіофен-7-ілу і 1-метил-1Н-індазол-3-ілу, де кожний з циклів може бути додатково заміщений 1-3 групами R^{20} ;
30 нафтил;
бензо[1,3]діоксоліл;
піролідіноніл;
35 оксетаніл;
5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ; або
5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, піразолілу, тіазолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, триазолілу, імідазолілу, тіофен-2-ілу і тіофен-3-ілу, де кожний гетероароматичний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{20} ;
40 R^{24} являє собою H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, феніл або бензил, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ;
 R^{25} являє собою:
 H ;
45 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$;
феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R^{20} ; або
5- або 6-членний гетероароматичний цикл, вибраний з групи, яка складається з фуранілу, піридинілу, піридиніл-N-оксиду, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, тіазолілу, триазинілу, тіадіазолілу, оксазолілу, триазолілу і ізоксазолілу;
50 R^{26} і R^{27} незалежно являють собою:
 H ;
 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$;
бензил або феніл, де кожний з бензилу або фенілу необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{20} ; або
55 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R^{11} ;
 R^{28} являє собою:
 H ;
 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$;
60 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкіл}$;

C₁-C₆-алкоксіалкіл;

C₂-C₆-алкілкарбоніл;

бензил або феніл, де кожний з бензилу або фенілу необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰; або

5 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R²⁹ незалежно являє собою галоген, ціано, нітро, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₁-C₆-галогеналкоксіалкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-галогеналкеніл, C₃-C₆-алкініл, C₃-C₆-галогеналкініл, гідроксил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілокси, C₂-C₆-галогеналкенілокси, C₃-C₆-алкінілокси, C₃-C₆-галогеналкінілокси, C₁-C₆-алкілтіо, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-галогеналкілсульфоніл, C₂-C₆-алкенілтійо, C₂-C₆-галогеналкенілтійо, C₂-C₆-галогеналкенілсульфоніл, C₃-C₆-алкінілтійо, C₃-C₆-алкінілсульфоніл, C₃-C₆-галогеналкінілсульфоніл, C₁-C₆-алкіламіно, C₂-C₈-діалкіламіно, C₃-C₈-діалкіламінокарбоніл, C₃-C₆-триалкілсиліл, тiazоліл, феніл, піримідиніл або піридил, де тiazоліл, феніл, піридил або піримідиніл необов'язково можуть бути заміщені 1-3 групами R²⁰;

R³⁰ незалежно являє собою:

C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкенілокси, C₂-C₆-галогеналкенілокси, C₁-C₆-алкіламіно, C₂-C₈-діалкіламіно, C₃-C₈-діалкіламінокарбоніл, C₂-C₆-алкіламінокарбоніл;

20 феніл, де фенільний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰; або

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R³¹ являє собою:

C₁-C₆-алкіл,

25 феніл, де фенільний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰; або

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹;

R³² являє собою:

C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, бензил або феніл, де кожний з бензилу або фенілу необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R²⁰;

30 як альтернатива R³¹ і R³², взяті разом, можуть утворювати:

5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл, що містить 1-3 гетероатоми, де кожний цикл необов'язково може бути заміщений 1-3 групами R¹¹.

2. Сполука за п. 1, в якій:

35 R¹ являє собою -N(R³)R⁴;

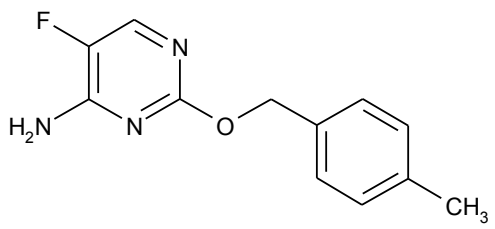
R² являє собою -OR²¹;

R³ являє собою H; і

R⁴ являє собою H.

3. Сполука за п. 1, де сполука представлена формулою

40



Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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