

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192597 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.14

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A01N 43/60 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.03.27

(54) ПЕСТИЦИДНО АКТИВНЫЕ ДИАЗИНАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 19166323.6; 19204721.5; 20151657.2

(32) 2019.03.29; 2019.10.22; 2020.01.14

(33) EP

(86) PCT/EP2020/058701

(87) WO 2020/201079 2020.10.08

(71) Заявитель:
СИНГЕНТА КРОП ПРОТЕКШН АГ
(CH)

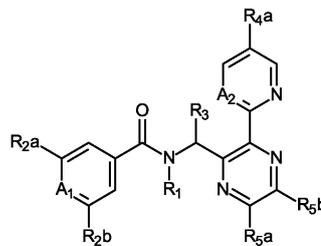
(72) Изобретатель:

Шетцер Йюрген Харри, Эдмунд
Эндрю, Ганьелен Жюльен Даниэль
Анри, Холл Роджер Грэм, Жангена
Андре, Коллет Кригер Амандина,
Ле Шапелен Камиль (CH), Палве
Шрикант, Пхадте Мангала (IN),
Питтерна Томас, Рендлер Зебастиан,
Скарборо Кристофер Чарльз (CH)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Соединения формулы I



где заместители являются такими, как определено в п.1, и агрохимически приемлемые соли, стереоизомеры, энантиомеры, таутомеры и N-оксиды этих соединений могут использоваться в качестве инсектицидов.

A1

202192597

202192597

A1

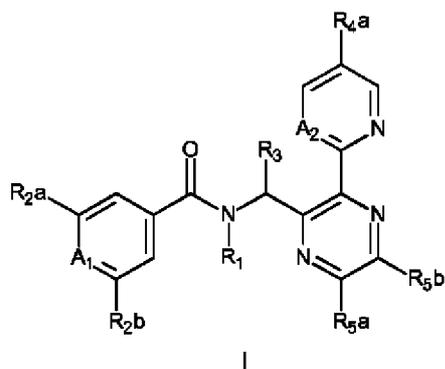
ПЕСТИЦИДНО АКТИВНЫЕ ДИАЗИНАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

5 Настоящее изобретение относится к пестицидно активным, в частности, инсектицидно активным диазинамидным соединениям, к способам их получения, к композициям, содержащим эти соединения, и к их применению для контроля животных-вредителей, включающих членистоногих и, в частности, насекомых или представителей отряда *Acarina*.

10 В WO2017192385 описаны определенные гетероарил-1,2,4-триазольные и гетероарил-тетразольные соединения для применения в контроле эктопаразитов у животных (таких как млекопитающее и животное, отличное от млекопитающих).

15 В настоящее время обнаружены новые пестицидно активные диазинамидные соединения.

Настоящее изобретение соответственно относится, в первом аспекте, к соединению формулы I,



20 где
 R₁ представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆цианоалкил, аминокарбонил-C₁-C₆алкил, гидроксикарбонил-C₁-C₆алкил, C₁-C₆нитроалкил, триметилсилан-C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆галогеналкенил, C₂-C₆алкинил, C₂-C₆галогеналкинил, C₃-C₄циклоалкил-C₁-C₂алкил-, C₃-C₄циклоалкил-C₁-C₂алкил-, где C₃-C₄циклоалкильная группа замещена 1 или 2 атомами галогена, оксетан-3-ил-CH₂-, бензил или бензил, замещенный галогеном или C₁-C₆галогеналкилом;

A_1 представляет собой N или C- R_{2c} ;

R_{2c} представляет собой H, галоген, C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, C₁-C₃алкокси или C₁-C₃галогеналкокси;

5 R_{2a} представляет собой C₃-C₆циклоалкил, C₃-C₆циклоалкокси, C₃-C₆циклоалкил, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₁-C₃алкокси, циано и галогена, C₃-C₆циклоалкокси, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, циано и галогена, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₄алкокси, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₄алкил, замещенный одним – пятью заместителями, независимо выбранными из C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₁-C₃алкокси, циано и галогена, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₄алкокси, замещенный одним – пятью заместителями, независимо выбранными из C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, циано и галогена, C₁-C₅цианоалкила, C₁-C₄алкилсульфонила, C₁-C₄галогеналкилсульфонила, C₁-C₄алкилсульфинила или C₁-C₄галогеналкилсульфинила;

15 R_{2b} представляет собой H, галоген, C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, C₁-C₃галогеналкилтио, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃галогеналкокси, SF₅ или CN;

R_3 представляет собой C₁-C₃алкил или C₁-C₃галогеналкил;

A_2 представляет собой CR_{4b} или N;

R_{4b} представляет собой водород или галоген;

20 R_{4a} представляет собой циано или C₁-C₃галогеналкокси;

R_{5a} и R_{5b} независимо друг от друга выбраны из водорода, галогена, CN, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₃-C₄циклоалкила, C₁-C₃алкокси и C₁-C₃галогеналкокси; или агрохимически приемлемые соли, стереоизомеры, энантиомеры, таутомеры и N-оксиды соединений формулы I.

25 Соединения формулы I, которые содержат по меньшей мере один основной центр, могут образовывать, например, соли присоединения кислоты, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например хлорная кислота, серная кислота, азотная кислота, азотистая кислота, фосфорная кислота или галогенводородная кислота, с сильными органическими карбоновыми кислотами, 30 такими как C₁-C₄алканкарбоновые кислоты которые являются незамещенными или замещенными, например галогеном, например уксусная кислота, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота или

фталевая кислота, такими как гидроксикарбоновые кислоты, например аскорбиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота или лимонная кислота, или такими как бензойная кислота, или с органическими сульфоновыми кислотами, такими как C₁-C₄алкан- или арилсульфоновые кислоты, которые являются

5 незамещенными или замещенными, например галогеном, например метан- или п-толуолсульфоновая кислота. Соединения формулы I, которые содержат по меньшей мере одну кислотную группу, могут образовывать, например, соли с основаниями, например минеральные соли, такие как соли щелочных металлов или

10 щелочноземельных металлов, например соли натрия, калия или магния, или соли с аммиаком или органическим амином, таким как морфолин, пиперидин, пирролидин, низший моно-, ди- или триалкиламин, например этил-, диэтил-, триэтил- или диметилпропиламин, либо низший моно-, ди- или тригидроксиалкиламин, например моно-, ди- или триэтаноламин.

15 В каждом случае соединения формулы I по настоящему изобретению находятся в свободном виде, в окисленной форме в форме N-оксида или в форме соли, например, в форме агрономически применимой соли.

N-оксиды представляют собой окисленные формы третичных аминов или окисленные

20 формы азотсодержащих гетероароматических соединений. Они описаны, например, в книге "*Heterocyclic N-oxides*" за авторством A. Albini и S. Pietra, CRC Press, Boca Raton 1991.

Соединения формулы I согласно настоящему изобретению также включают гидраты,

25 которые могут образовываться в ходе солеобразования.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C_nалкил" относится к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, присоединенному через

любой из атомов углерода, имеющему от 1 до n атомов углерода, например, к любому

30 из радикалов, представляющих собой метил, этил, n-пропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, n-гексил, n-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-

триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил или 1-этил-2-метилпропил.

Применяемый в данном документе термин " C_1 - C_n галогеналкил" относится к насыщенному алкильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, присоединенному через любой из атомов углерода, имеющему от 1 до n атомов углерода (как указано выше), при этом некоторые или все атомы водорода в данных радикалах могут быть заменены на фтор, хлор, бром и/или йод, т. е., например, любому из хлорметила, дихлорметила, трихлорметила, фторметила, дифторметила, трифторметила, хлорфторметила, дихлорфторметила, хлордифторметила, 2-фторэтила, 2-хлорэтила, 2-бромэтила, 2-йодэтила, 2,2-дифторэтила, 2,2,2-трифторэтила, 2-хлор-2-фторэтила, 2-хлор-2,2-дифторэтила, 2,2-дихлор-2-фторэтила, 2,2,2-трихлорэтила, пентафторэтила, 2-фторпропила, 3-фторпропила, 2,2-дифторпропила, 2,3-дифторпропила, 2-хлорпропила, 3-хлорпропила, 2,3-дихлорпропила, 2-бромпропила, 3-бромпропила, 3,3,3-трифторпропила, 3,3,3-трихлорпропила, 2,2,3,3,3-пентафторпропила, гексафторпропила, 1-(фторметил)-2-фторэтила, 1-(хлорметил)-2-хлорэтила, 1-(бромметил)-2-бромэтила, 4-фторбутила, 4-хлорбутила, 4-бромбутила или нонафторбутила. Соответственно термин " C_1 - C_2 фторалкил" будет относиться к C_1 - C_2 алкильному радикалу, который несет 1, 2, 3, 4 или 5 атомов фтора, например, к любому из дифторметила, трифторметила, 1-фторэтила, 2-фторэтила, 2,2-дифторэтила, 2,2,2-трифторэтила, 1,1,2,2-тетрафторэтила или пентафторэтила.

Применяемый в данном документе термин " C_1 - C_n алкокси" относится к насыщенному алкильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до n атомов углерода (как указано выше), который присоединен через атом кислорода, т. е., например, к любому из радикалов, представляющих собой метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси, н-бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси или 1,1-диметилэтокси. Термин "галоген- C_1 - C_n алкокси", применяемый в данном документе, относится к C_1 - C_n алкокси-радикалу, где один или несколько атомов водорода в алкильном радикале заменены одинаковым или отличными атомами галогена - примеры включают трифторметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 3,3,3-трифторпропокси, 4-хлорбутокси.

Применяемый в данном документе термин " C_1 - C_n цианоалкил" относится к насыщенному C_1 - C_n алкильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до n атомов углерода (как указано выше), при этом один из атомов водорода в данных радикалах замещен на цианогруппу, например, к цианометилу, 2-цианоэтилу, 2-цианопропилу, 3-цианопропилу, 1-(цианометил)-2-этилу, 1-(метил)-2-цианоэтилу, 4-цианобутилу и т. п.

Применяемый в данном документе термин " C_3 - C_n циклоалкил" относится к 3-n-членным циклоалкильным группам, таким как циклопропан, циклобутан, циклопентан и циклогексан. Термин " C_3 - C_n циклоалкокси" относится к циклоалкильным группам (указанным выше), которые присоединены посредством атома кислорода к остальной части молекулы.

Применяемый в данном документе термин " C_3 - C_n циклоалкил- C_1 - C_n алкил-" относится к 3-n-членной циклоалкильной группе с алкильной группой из 1-n атомов углерода, где алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. В случае, если C_3 - C_4 циклоалкил- C_1 - C_2 алкильная группа является замещенной, заместитель(заместители) может(могут) находиться на циклоалкильной группе или алкильной части. Термин " C_3 - C_n циклоалкил- C_1 - C_n алкокси-" относится к алкильной группе циклоалкил-алкильного заместителя, присоединенной к атому кислорода, где атом кислорода присоединен к остальной части молекулы.

Применяемый в данном документе термин "аминокарбонил- C_1 - C_n алкил" относится к алкильному радикалу, при этом один из атомов водорода в данном радикале заменен группой CONH₂.

Применяемый в данном документе термин "гидроксикарбонил- C_1 - C_n алкил" относится к алкильному радикалу, при этом один из атомов водорода в радикале заменен на группу COOH.

Применяемый в данном документе термин " C_1 - C_n нитроалкил" относится к алкильному радикалу, при этом один из атомов водорода в радикале заменен на группу NO₂.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C_nгалогеналкилтио" относится к C₁-C₃галогеналкильному фрагменту, связанному посредством атома серы.

5 Применяемый в данном документе термин "триметилсилан-C₁-C_nалкил" относится к алкильному радикалу, при этом один из атомов водорода в радикале заменен на группу -Si(CH₃)₃.

10 Применяемый в данном документе термин "C₂-C_nалкенил" относится к прямой или разветвленной алкенильной цепи, имеющей от двух до n атомов углерода и одну или две двойные связи, например, к этенилу, проп-1-енилу, бут-2-енилу.

15 Применяемый в данном документе термин "C₂-C_nгалогеналкенил" относится к C₂-C_nалкенильному фрагменту, замещенному одним или несколькими атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или отличными.

Применяемый в данном документе термин "C₂-C_nалкинил" относится к прямой или разветвленной алкинильной цепи, имеющей от двух до n атомов углерода и одну тройную связь, например, к этинилу, проп-2-инилу, бут-3-инилу,

20 Применяемый в данном документе термин "C₂-C_nгалогеналкинил" относится к C₂-C_nалкинильному фрагменту, замещенному одним или несколькими атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или отличными.

25 Галоген, как правило, представляет собой фтор, хлор, бром или йод. Это также применимо, соответственно, к галогену в комбинации с другими определениями, как, например, галогеналкил.

30 Применяемый в данном документе термин "осуществление контроля" относится к уменьшению количества вредителей, уничтожению вредителей и/или предупреждению дальнейшего повреждения вредителями, за счет чего повреждение растения или продукта, полученного из растений, уменьшается.

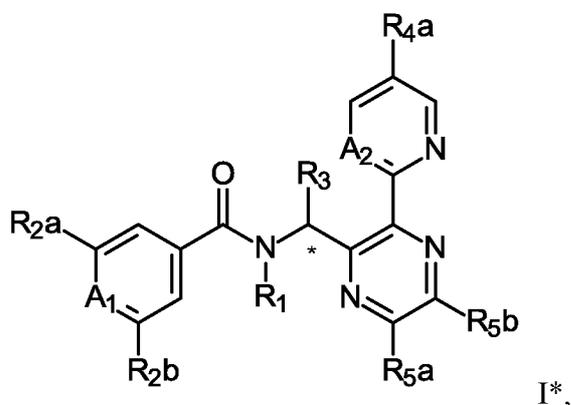
Применяемая в данном документе зигзагообразная линия, например, в K-1 и L-1, обозначает точку присоединения/прикрепления к остальной части соединения.

Применяемый в данном документе термин "вредитель" относится к насекомым и моллюскам, которые встречаются при ведении сельского хозяйства, садоводства, лесного хозяйства, при хранении продуктов растительного происхождения (таких как фрукты, зерно и пиломатериал); а также к вредителям, с которыми связано повреждение созданных человеком сооружений. Термин "вредитель" охватывает все стадии жизненного цикла вредителя.

Применяемый в данном документе термин "эффективное количество" относится к количеству соединения или его соли, которое после однократного или многократных применений обеспечивает необходимый эффект.

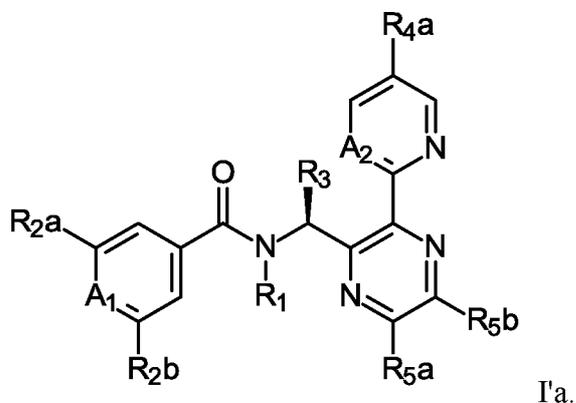
Эффективное количество легко определит специалист в данной области техники путем использования известных методик и изучения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества учитывается целый ряд факторов, включая без ограничения тип растения или получаемого продукта, в отношении которого будет осуществляться применение; вредитель, подлежащий контролю, и его жизненный цикл; конкретное применяемое соединение; тип применения и другие соответствующие обстоятельства.

Обычному специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения формулы I содержат стереогенный центр, который обозначен звездочкой в приведенной ниже структуре:



где R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , R_{5b} , A_1 и A_2 являются такими, как определено в первом аспекте.

В настоящем изобретении предусмотрены как рацематы, так и отдельные энантиомеры. Соединения с предпочтительной стереохимической конфигурацией представлены ниже.



5 Особенно предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются соединения формулы Ia:

где R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, R_{5a}, R_{5b}, A₁ и A₂ являются такими, как определено в первом аспекте, и стереоизомеры, энантиомеры, таутомеры и N-оксиды соединений формулы (Ia), а также их агрохимически приемлемые соли.

10 Применяемый в данном документе термин "необязательно замещенный" означает, что упомянутая группа либо является незамещенной, либо замещена обозначенным заместителем, например, "C₃-C₄циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена" означает C₃-C₄циклоалкил, C₃-C₄циклоалкил, замещенный 1 атомом галогена

15 и C₃-C₄циклоалкил, замещенный 2 атомами галогена.

Варианты осуществления согласно настоящему изобретению изложены ниже.

20 В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения A₁ представляет собой

A. N или

B. C-R_{2c}, где R_{2c} представляет собой водород или галоген (такой как Cl, F, Br и I); предпочтительно водород.

25 В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения R_{2a} представляет собой

- 5 А. C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси, циано и галогена, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_4 алкил, замещенный одним – пятью заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_5 цианоалкила, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_1 - C_4 галогеналкилсульфонил или C_1 - C_4 галогеналкилсульфинил; или
- 10 В. C_3 - C_4 циклоалкил, C_3 - C_4 циклоалкокси, C_3 - C_4 циклоалкил, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_2 алкила, C_1 - C_2 галогеналкила, C_1 - C_2 алкокси, циано и галогена, C_3 - C_4 циклоалкил- C_1 - C_2 алкил, замещенный одним – пятью заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 цианоалкила, C_3 - C_4 циклоалкокси, C_1 - C_3 галогеналкилсульфонил или C_1 - C_3 галогеналкилсульфинил; или
- 15 С. циклопропил, циклопропил, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из метила, трифторметила, метокси, циано, фтора и хлора, циклопропилметил, замещенный одним – пятью заместителями, представляющими собой фтор, C_1 - C_3 цианоалкил, циклопропокси, трифторметилсульфонил или трифторметилсульфинил; или
- 20 D. циклопропил, циклопропил, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из метила, трифторметила, метокси, циано, фтора и хлора, циклопропилметил, замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой фтор, на метильной части, C_1 - C_3 цианоалкил, трифторметилсульфонил или трифторметилсульфинил; или
- 25 E. циклопропил, циклопропил замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из трифторгметила, метокси, циано, фтора и хлора, циклопропилметил, замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой фтор, на метильной части, C_1 - C_3 цианоалкил, трифторметилсульфонил.

30 В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения R_{2b} представляет собой

- A. галоген, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 галогеналкилтио, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси или CN; или
- B. галоген, C_1 - C_3 галогеналкил или C_1 - C_3 галогеналкокси; или

С. хлор, фтор, дифторметил, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси;
или

Д. дифторметил или трифторметил.

5 В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения R_1 представляет собой

А. водород, метил, этил, н-пропил, изобутил, циклопропилметил или $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2$;
или

В. водород, метил или циклопропилметил; или

10 С. водород.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения R_3 представляет собой

А. C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил; или

15 В. метил.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения A_2 представляет собой

А. N или

20 В. C-R_{4b} , где R_{4b} представляет собой водород или галоген (такой как Cl, F, Br и I);
предпочтительно R_{4b} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения R_{4a} представляет собой

25 А. циано или C_1 - C_3 фторалкокси; или

В. циано, трифторметокси, дифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или 2,2-
дифторэтокси.

30 В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения R_{5a} и R_{5b} независимо друг от друга выбраны из

А. водорода, галогена, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси;

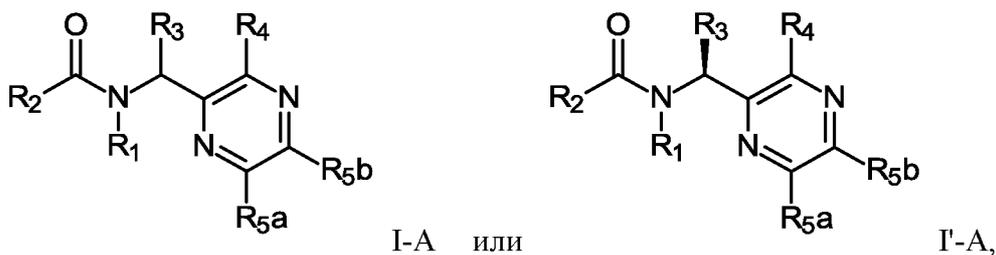
В. выбраны из водорода, брома, хлора, метила, метокси; или

С. водорода.

В настоящем изобретении соответственно представлено соединение формулы I, содержащее заместители R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , R_{5b} , A_1 и A_2 , определенные выше, во всех комбинациях/каждой перестановке. Соответственно, представлено, например, соединение формулы I, где A_1 соответствует первому аспекту (т. е. A_1 представляет собой N или C- R_{2c} , где R_{2c} представляет собой H, галоген, C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, C₁-C₃алкокси или C₁-C₃галогеналкокси); R_1 представляет собой вариант осуществления B (т. е. водород, метил, циклопропилметил); R_{2a} представляет собой вариант осуществления C (т. е. циклопропил, циклопропил, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из метила, трифторметила, циано, фтора и хлора, циклопропилметил, замещенный одним – пятью заместителями, представляющими собой фтор, C₁-C₃цианоалкил, C₃-C₆циклопропокси, трифторметилсульфонил или трифторметилсульфинил); R_{2b} представляет собой вариант осуществления B (т. е. галоген, C₁-C₃галогеналкил или C₁-C₃галогеналкокси); R_3 представляет собой вариант осуществления B (т. е. метил); A_2 представляет собой вариант осуществления B (т. е. C- R_{4b} , где R_{4b} представляет собой водород или галоген (такой как Cl, F, Br и I); предпочтительно R_{4b} представляет собой водород); R_{4a} представляет собой вариант осуществления A (т. е. циано или C₁-C₃фторалкокси); и R_{5a} представляет собой вариант осуществления B (т. е. выбран из водорода, брома, хлора, метила, метокси); и R_{5b} представляет собой вариант осуществления C (т. е. водород).

20

В одном варианте осуществления соединение формулы I может быть представлено в виде

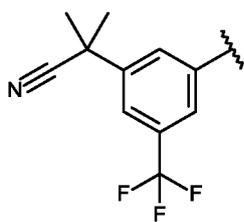


где R_1 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в первом аспекте, R_2 представляет собой циклическую группу, содержащую A_1 и заместители R_{2a} и R_{2b} , как определено в первом аспекте, и R_4 представляет собой циклическую группу, содержащую A_2 и заместитель R_{4a} , как определено в первом аспекте.

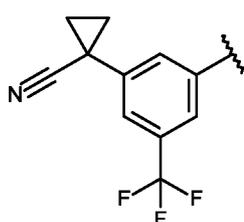
В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения R_2 (циклическая группа, содержащая A_1 и заместители R_{2a} и R_{2b})

30

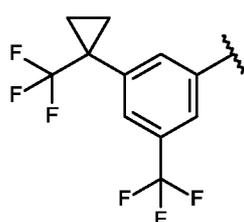
А. выбран из К-1 – К-16



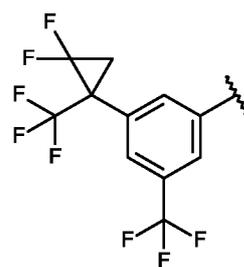
К-1



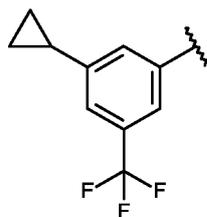
К-2



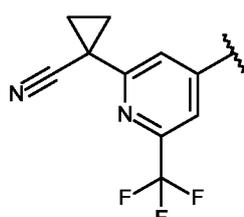
К-3



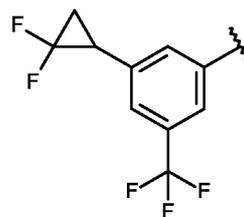
К-4



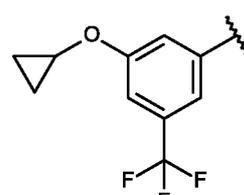
К-5



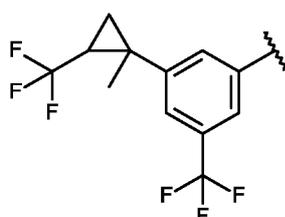
К-6



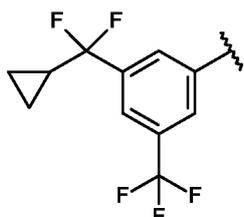
К-7



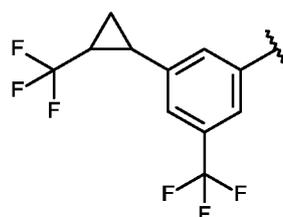
К-8



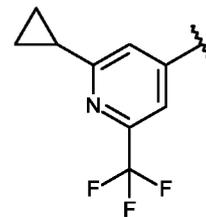
К-9



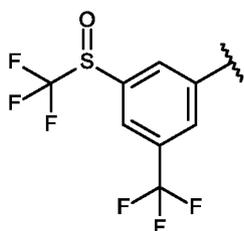
К-10



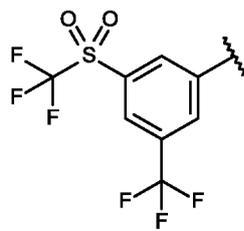
К-11



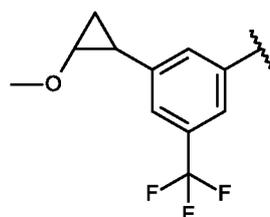
К-12



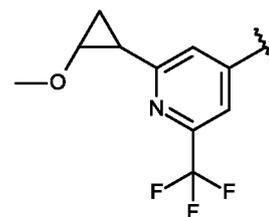
К-13



К-14



К-15



К-16

В. выбран из К-1, К-2, К-3, К-5, К-6, К-10, К-11, К-12, К-14, К-15 и К-16; или

С. выбран из К-1, К-2, К-6, К-10, К-12, К-14, К-15 и К-16; или

5 D. выбран из К-1, К-2, К-5, К-10, К-11, К-14, К-15 и К-16; или

Е. выбран из К-1, К-2, К-5, К-6, К-10, К-14, К-15 и К-16; или

Ф. выбран из К-1, К-2, К-6, К-10, К-14, К-15 и К-16; или

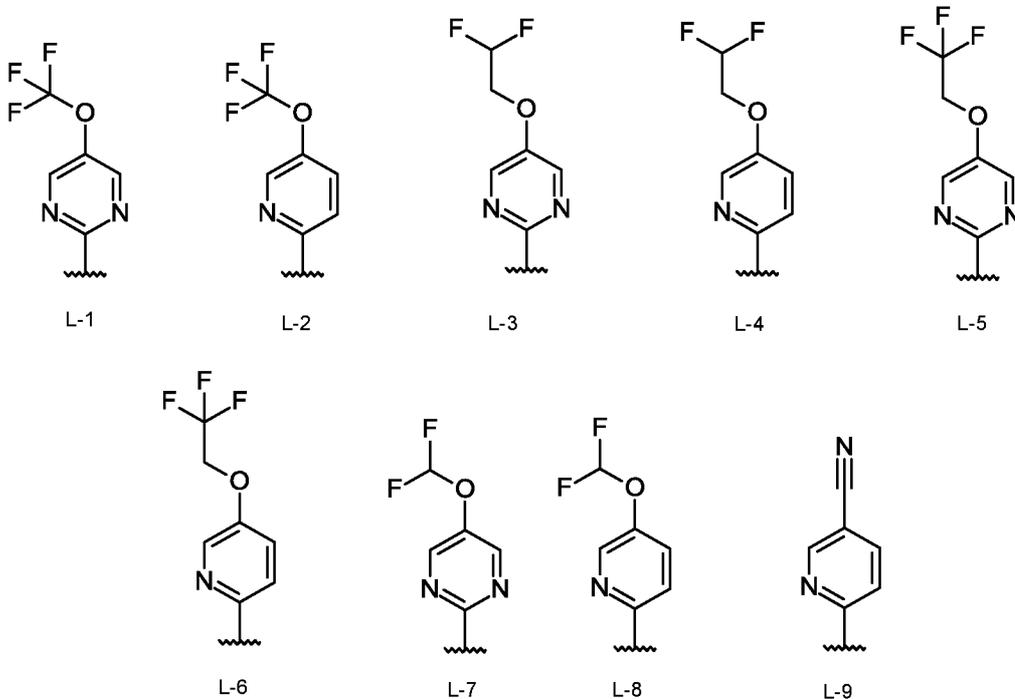
Г. выбран из К-2, К-6 и К-10; или

Н. выбран из К-5, К-10, К-14 и К-15; или

10 I. выбран из К-2, К-6, К-14 и К-15.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения R_4
(циклическая группа, содержащая A_2 и заместитель R_{4a})

A. выбран из L-1 – L-9



5

B. выбран из L-1, L-2, L-7, L-8 и L-9; или

C. выбран из L-3, L-5, L-6, L-7, L-8 и L-9; или

D. выбран из L-5, L-7, L-8 и L-9; или

E. выбран из L-3, L-5, L-7 и L-9; или

10 F. L-8 и L-9; или

G. L-5 и L-9; или

H. L-7 или L-9; или

I. L-1 или L-9.

15 В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R_1 содержит водород, метил, этил, н-пропил, изобутил, циклопропилметил или $\text{HCN}\equiv\text{CCH}_2$; в качестве R_2 содержит один из K-1 – K-16; в качестве R_3 содержит метил; в качестве R_4 содержит один из L-1 – L-9; и R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из водорода, галогена и метила.

20

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-1 – K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1 – L-9; и R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из водорода, галогена и метила.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород; в качестве R₂ содержит один из K-1 – K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1 – L-9; и R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из водорода, галогена и метила.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-1, K-2, K-3, K-5, K-6, K-10, K-11, K-12, K-14, K-15 и K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1 – L-9; и R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из водорода, галогена и метила.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-1, K-2, K-5, K-10, K-11, K-14; K-15 и K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1 – L-9; и R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из водорода, галогена и метила.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-1, K-2, K-5, K-10, K-11, K-14, K-15 и K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1, L-2, L-7, L-8 и L-9; и R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из водорода, галогена и метила.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-1, K-2, K-5, K-10, K-11, K-14, K-15 и K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1, L-2, L-7, L-8 и L-9; и каждый из R_{5a} и R_{5b} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-5, K-10, K-14 и K-15; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1 или L-9; и каждый из R_{5a} и R_{5b} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-1, K-2, K-6, K-10, K-12, K-14, K-15 и K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1 – L-9; и R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из водорода, галогена и метила.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-1, K-2, K-6, K-10, K-12, K-14, K-15 и K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-3, L-5, L-7 и L-9; и R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из водорода, галогена и метила.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-1, K-2, K-6, K-10, K-12, K-14, K-15 и K-16; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-3, L-5, L-7 и L-9; и каждый из R_{5a} и R_{5b} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления каждого аспекта настоящего изобретения соединение формулы I-A или I'-A в качестве R₁ содержит водород, метил или циклопропилметил; в качестве R₂ содержит один из K-2, K-6, K-14 и K-15; в качестве R₃ содержит метил; в качестве R₄ содержит один из L-1 или L-9; и каждый из R_{5a} и R_{5b} представляет собой водород.

Во втором аспекте настоящего изобретения представлена композиция, содержащая соединение формулы I, определенное в первом аспекте, одно или несколько

вспомогательных средств и разбавитель, и необязательно еще один другой активный ингредиент.

5 В третьем аспекте настоящего изобретения представлен способ борьбы с насекомыми, клещами, нематодами или моллюсками или их контроля, который включает применение по отношению к вредителю, к месту обитания вредителя или к растению, восприимчивому к поражению вредителем, инсектицидно, акарицидно, нематоцидно или моллюскоцидно эффективного количества соединения, определенного в первом аспекте, или композиции, определенной во втором аспекте.

10 В четвертом аспекте настоящего изобретения представлен способ защиты материала для размножения растений от поражения насекомыми, клещами, нематодами или моллюсками, который включает обработку материала для размножения или участка, где посажен материал для размножения, с помощью эффективного количества соединения формулы I, определенного в первом аспекте, или композиции, 15 определенной во втором аспекте.

В пятом аспекте настоящего изобретения представлен материал для размножения растений, такой как семя, содержащий соединение формулы I, определенное в первом 20 аспекте, или композицию, определенную во втором аспекте, или обработанный ими, или прикрепленный к ним.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ контроля паразитов у животного, нуждающегося в этом, или на нем, включающий введение 25 эффективного количества соединения по первому аспекту. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ контроля эктопаразитов на животном, нуждающемся в этом, включающий введение эффективного количества соединения формулы I, определенного в первом аспекте. В настоящем изобретении дополнительно 30 предусмотрен способ предупреждения и/или лечения заболеваний, передаваемых эктопаразитами, включающий введение эффективного количества соединения формулы I, определенного в первом аспекте, животному, нуждающемуся в этом.

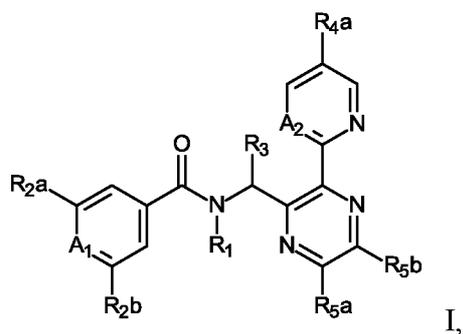
Соединения формулы I могут быть получены специалистами в данной области согласно известным способам. Более конкретно, соединения формул I и I'a, а также

промежуточные соединения, следовательно, могут быть получены, как описано ниже на схемах и в примерах. Определенные стереогенные центры были оставлены неуточненными для простоты, и это никоим образом не предназначено для ограничения изложения схем.

5

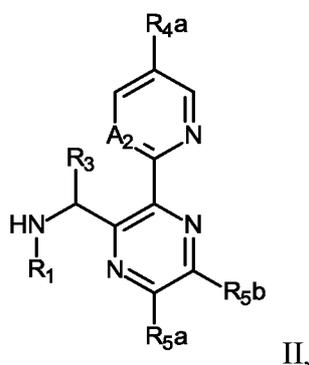
Способ получения соединений формулы I по настоящему изобретению осуществляют с помощью способов, известных специалистам в данной области.

Соединения формулы I,

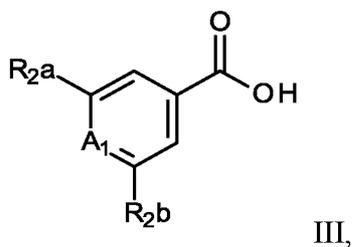


10

можно получить посредством осуществления реакции амина формулы II,



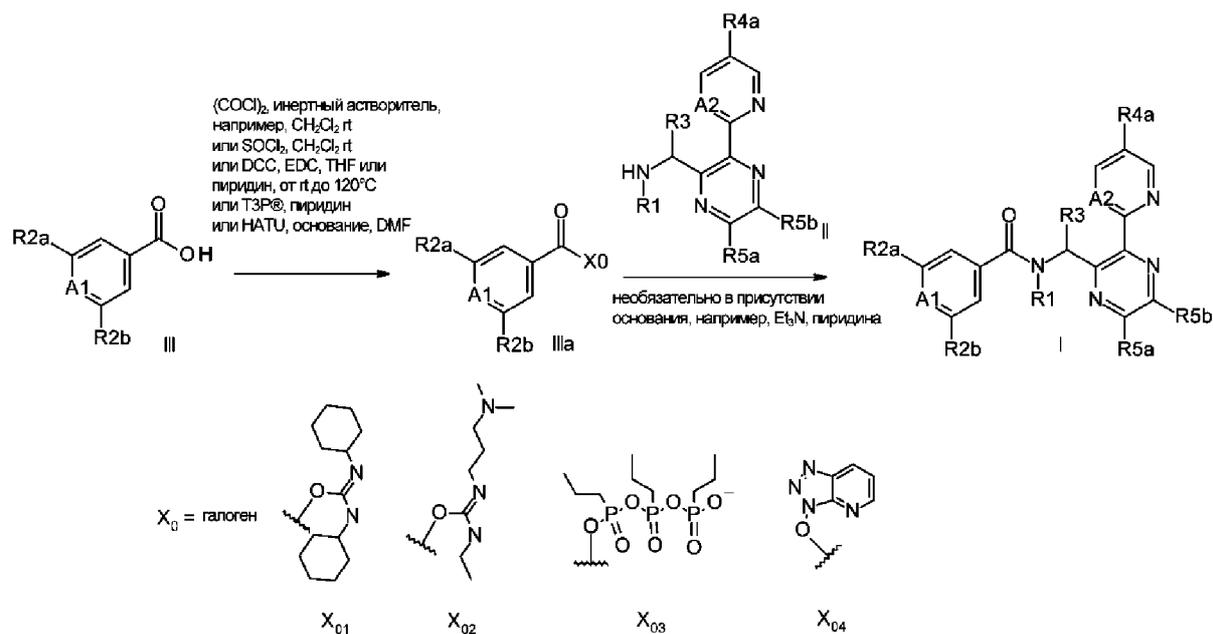
где R₁, R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, с производным карбоновой кислоты формулы III,



15

где A₁, R_{2a} и R_{2b} являются такими, как описано выше для формулы I. Химические реакции описаны более подробно на схеме 1.

Схема 1.

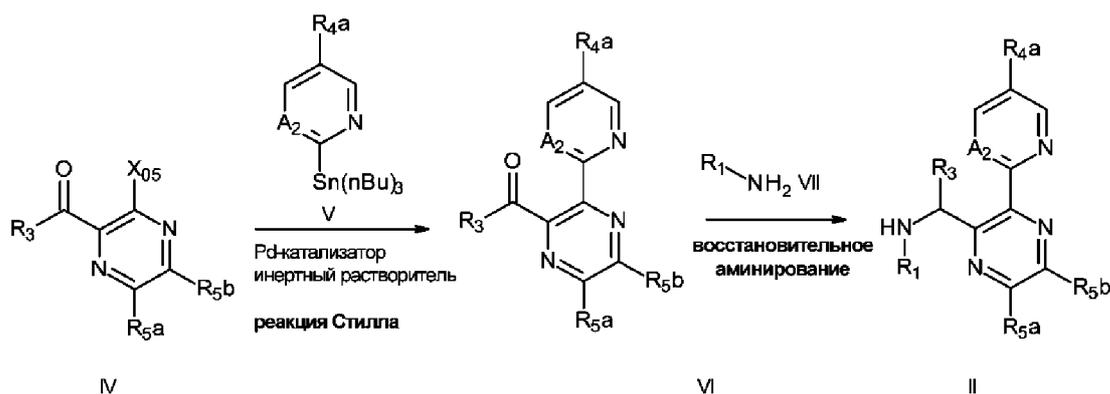


На схеме 1 соединения формулы III, где A₁, R_{2a} и R_{2b} являются такими, как описано в формуле I, активируются до соединений формулы IIIa посредством способов, известных специалистам в данной области, и описанных, например, в *Tetrahedron*, 61 (46), 10827-10852, 2005. Например, соединения, в которых X₀ представляет собой галоген, образуются посредством обработки соединений формулы III, например, оксалилхлоридом или тионилхлоридом в присутствии каталитических количеств DMF в инертных растворителях, таких как метилендихлорид или THF, при температуре от 20°C до 100°C, предпочтительно 25°C. Обработка IIIa с помощью соединений формулы II, где R₁, R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, необязательно в присутствии основания, например, триэтиламина или пиридина, приводит к получению соединений формулы I. В качестве альтернативы соединения формулы I можно получать посредством обработки соединений формулы III дициклогексилкарбодиимидом (DCC) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (EDC) с получением активированных молекул IIIa, где X₀ представляет собой X₀₁ или X₀₂, в инертном растворителе, например, пиридине или THF, необязательно в присутствии основания, например, триэтиламина, при температуре 50-180°C. Кроме того, кислоту формулы III также можно активировать посредством осуществления реакции со связующим реагентом, таким как ангидрид пропанфосфоновой кислоты (T3P®) или гексафторфосфат O-(7-аза-1-бензотриазолил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (HATU), с получением соединений формулы IIIa, где X₀ представляет собой X₀₃ и X₀₄, как описано, например, в *Synthesis*

2013, 45, 1569 и Journal Prakt. Chemie 1998, 340, 581. Последующая реакция с амином формулы II приводит к получению соединений формулы I.

Промежуточные соединения формулы II, где R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены согласно схеме 2.

Схема 2.



$X_{05} = \text{Cl, Br, I, OMs, OTs или OTf}$

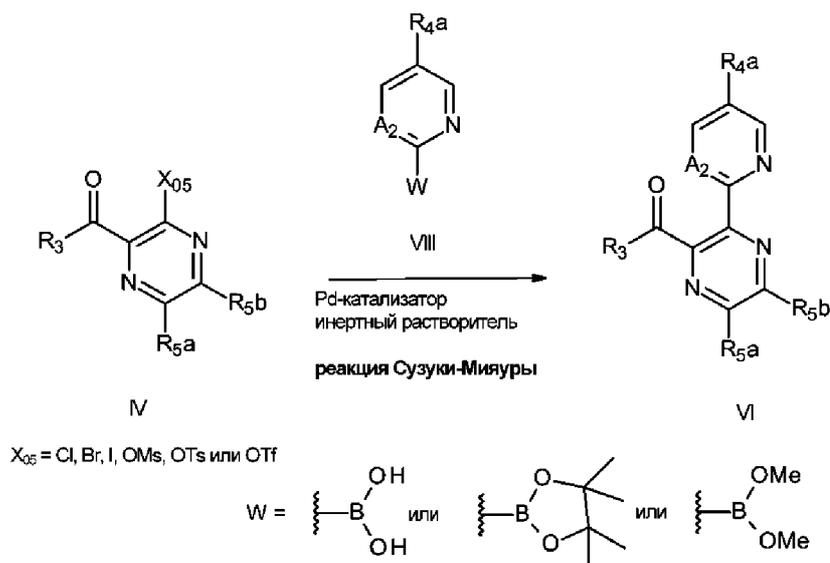
На схеме 2 соединения формулы II, где R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены посредством обработки соединений формулы VI, где R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, соединениями формулы VII (где R_1 является таким, как определено в формуле I), например, в присутствии $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ или NaBH_3CN , предпочтительно в присутствии NaBH_3CN в качестве восстановительного реагента, в подходящем растворителе, предпочтительно в уксусной кислоте, при комнатной температуре, аналогично WO 2002/088073, страница 35. В качестве альтернативы с помощью другой системы реагентов для осуществления восстановительного аминирования, в которой применяется комбинация $\text{Ti}(\text{i-OiPr})_4$ и NaBH_4 в присутствии амина формулы VII, также можно получать соединения формулы II (см. Synthesis 2003 (14), 2206).

Соединения формулы VI, где R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены посредством осуществления реакции Стилла между соединениями формулы IV, где X_{05} представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, арисульфонат, алкилсульфонат или трифторметансульфонат, и R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, и соединениями олова формулы V (где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено в формуле I) в присутствии

палладиевого катализатора, например, *тетракис*(трифенилфосфин)палладия(0) или (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий-дихлорметана (комплекс 1:1), в инертном растворителе, таком как DMF, ацетонитрил или диоксан, необязательно в присутствии добавки, такой как калий, фторид цезия или хлорид лития, и
5 необязательно в присутствии дополнительного катализатора, например, йодида меди(I). Такие реакции сочетания Стилла широко известны специалистам в данной области, и описаны, например, в J. Org. Chem., **2005**, 70, 8601, J. Org. Chem., **2009**, 74, 5599, Angew. Chem. Int. Ed., **2004**, 43, 1132, Heterocycles **2010**, 80, 1215 и J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 16433.

10 В качестве альтернативы соединения формулы VI (где R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I) также могут быть получены посредством осуществления реакции Сузуки (схема 3), которая предусматривает, например, осуществление реакции соединений формулы IV (где R₃, R_{5a}, и R_{5b} являются такими,
15 как определено в формуле I, и X₀₅ представляет собой уходящую группу, такую как, например, хлор, бром, йод, арисульфонат, алкилсульфонат или трифторметансульфонат) с соединениями формулы VIII, где W может представлять собой функциональную группу на основе бора, такую как, например, B(OH)₂ или сложный пинаколовый эфир бороновой кислоты. Реакцию можно катализировать с
20 помощью катализатора на основе палладия, например, *тетракис*(трифенилфосфин)палладия или (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий-дихлорметана (комплекс 1:1), в присутствии основания, такого как карбонат натрия или фторид цезия, в растворителе или в смеси растворителей, такой как, например, смесь 1,2-диметоксиэтана и воды,
25 диоксана и воды или DMF и воды, предпочтительно в инертной атмосфере. Температура реакции предпочтительно может находиться в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения реакционной смеси. Такие реакции Сузуки хорошо известны специалистам в данной области и описаны, например, в J. Organomet. Chem. 576, **1999**, 147-168, Science of Synthesis **2010**, 45b, 547, Eur. J. Org. Chem. **2012**,
30 (31), 6248 и Synthesis **2017**, 49, 4372.

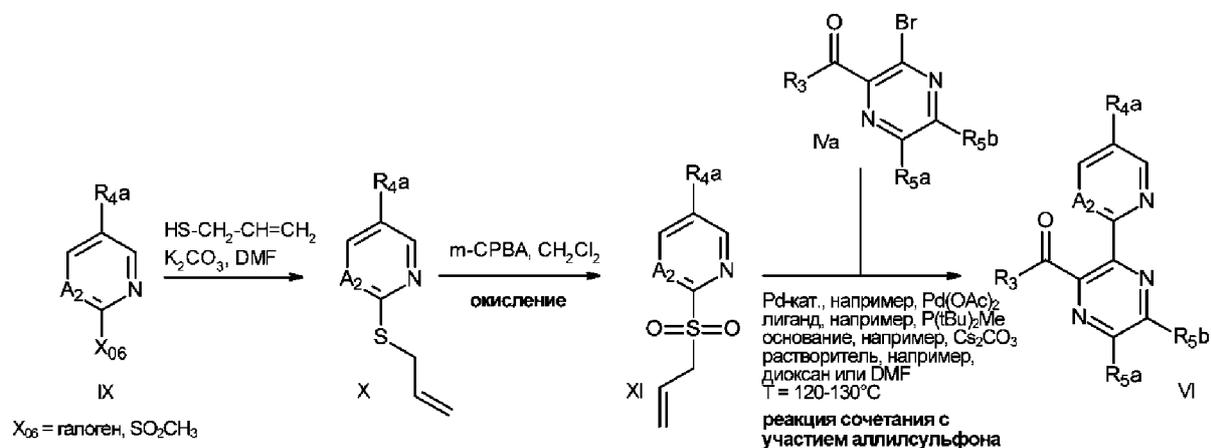
Схема 3.



Соединения формулы IV являются, как правило, коммерчески доступными.

- 5 В качестве альтернативы соединения формулы VI, где R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, указаны на схеме 4.

Схема 4.



- 10 Например, соединения формулы VI, где R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены посредством осуществления реакции сочетания с участием аллилсульфона между соединениями формулы IVa (где R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I) и соединениями формулы XI, где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено в формуле I, в подходящих растворителях,
- 15 предпочтительно в диоксане или DMF, в присутствии Pd-катализатора, предпочтительно ацетата палладия, лиганда, например, ди-трет-бутил(метил)фосфана,

и основания, например, Cs_2CO_3 , обычно при нагревании при температуре 120-130°C. Такие способы были описаны, например, в *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15916.

5 Необходимые промежуточные соединения формулы XI могут быть получены из соединений формулы IX (где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено для формулы I, и X_{06} представляет собой уходящую группу и обозначает галоген и метилсульфон) посредством нуклеофильного замещения проп-2-ен-1-тиолом и последующего окисления mCPBA. Такие преобразования являются широко известными и описаны, например, в *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15916.

10

В качестве альтернативы соединения формулы VI, где R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, указаны на схеме 5.

15

Соединения формулы VI (где R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I) могут быть получены посредством обработки соединений формулы XIV реагентом Гриньяра $R_3\text{MgBr}$, например, MeMgBr , при более низких значениях температуры, предпочтительно при 0-25°C, в подходящем растворителе, таком как THF или диэтиловый эфир.

20

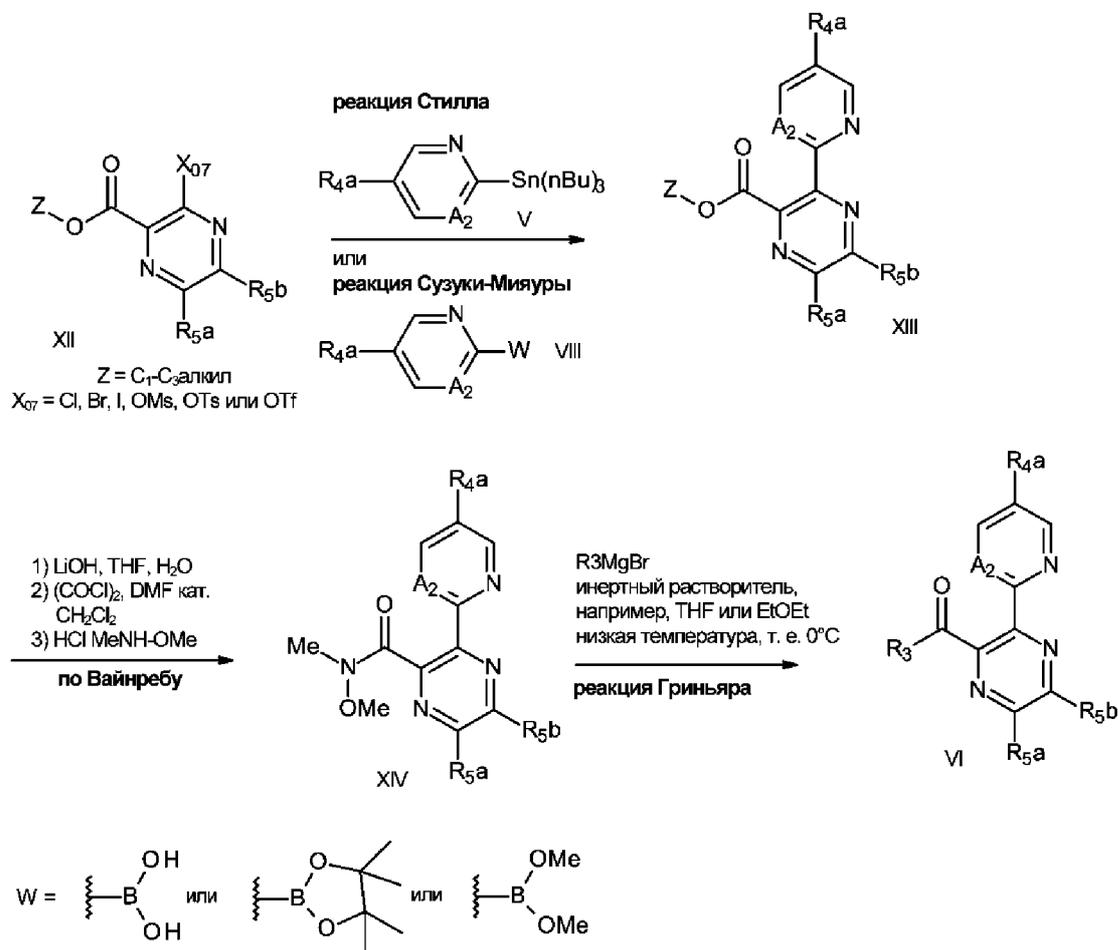
Амиды Вайнреба формулы XIV (где A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I) могут быть получены в ходе трех стадий из соединений формулы XIII, где A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, и Z представляет собой C_1 - C_6 алкил. Соединения формулы XIII превращают в карбоновые кислоты посредством способов, известных из уровня техники (см., например, WO 2011/143365, страница 25 138), и активация (см. схему 1) полученных карбоновых кислот с последующей обработкой N-метокси-N-метиламином (согласно Weinreb et al. *Tet. Lett.* **1981**, 39, 3815) приводит к получению соединений формулы XIV.

30

Соединения формулы XIII, где A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, и Z представляет собой C_1 - C_6 алкил, могут быть получены посредством осуществления реакции соединений формулы XII (где R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, Z представляет собой C_1 - C_6 алкил и X_{07} представляет собой уходящую группу, как, например, хлор, бром, йод) с соединениями формулы V

(реакция Стилла) или соединениями формулы VIII (реакция Сузуки-Мияуры) в присутствии палладиевого катализатора, как подробно описано на схемах 2 и 3.

Схема 5.



5

В альтернативном способе (схема 6) соединения формулы II, где R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены посредством осуществления реакции нуклеофильного замещения соединения формулы XVI, где R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, и X_{08} представляет собой OMs, OTs или OTf, с аминами формулы VII в подходящих растворителях, которые могут включать, например, ацетонитрил или DMF, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат натрия, калия или цезия, обычно при нагревании при температуре от комнатной температуры до 200°C, предпочтительно от 40°C до температуры кипения реакционной смеси, необязательно в условиях

10

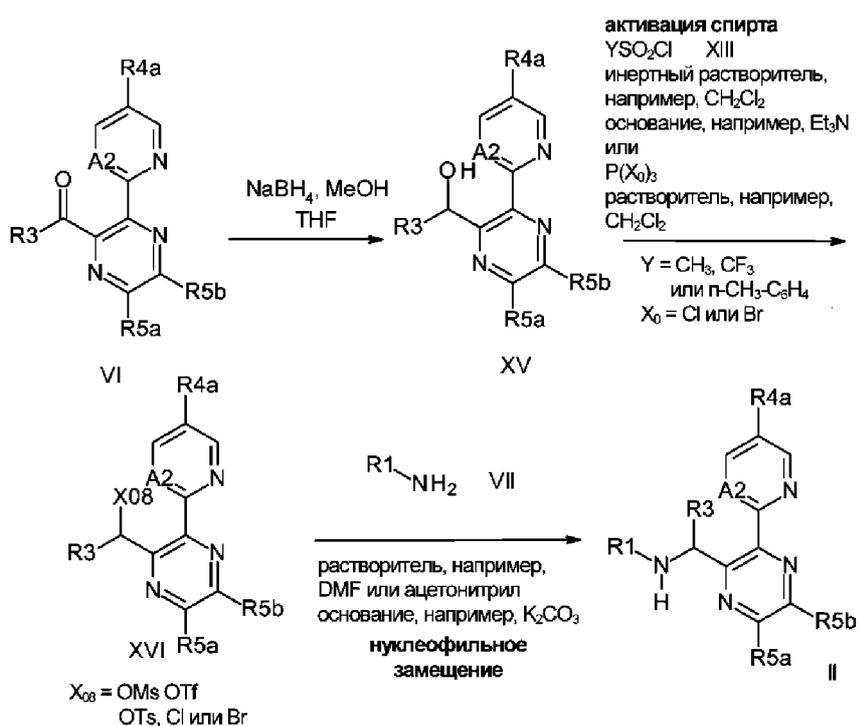
15

нагревания микроволновым излучением.

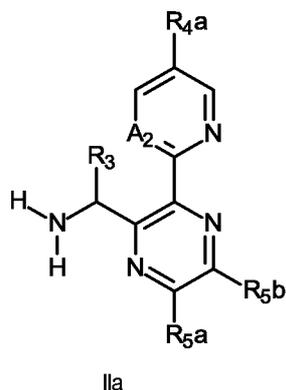
Соединения формулы XVI, где R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a}, R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, и X₀₈ представляет собой OMs, OTs или OTf, могут быть получены посредством активации спиртов формулы XV, где R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, соединениями формулы XIII, где Y представляет собой CH₃, CF₃ или p-CH₃-C₆H₄, в инертном растворителе, предпочтительно в метилендихлориде, и в присутствии основания, например, триэтиламина. Спирты формулы XV также могут быть активированы до алкилгалогенидов XVI (где X₀₈ представляет собой Cl или Br) путем обработки соединениями фосфора, например, P(X₀)₃, где X₀ представляет собой хлор или бром, посредством способов, известных специалистам в данной области. Такие общие преобразования функциональных групп описаны, например, в *Organische Chemie*. 4. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2005, p. 393 ff и *Chem Commun.* **2014**, 50, 5756.

Соединения формулы XV, где R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены посредством восстановления кетонов VI (где R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I), например, с применением NaBH₄, обычным способом (см., например, WO 2012/082997, страница 141), предпочтительно в MeOH в качестве растворителя.

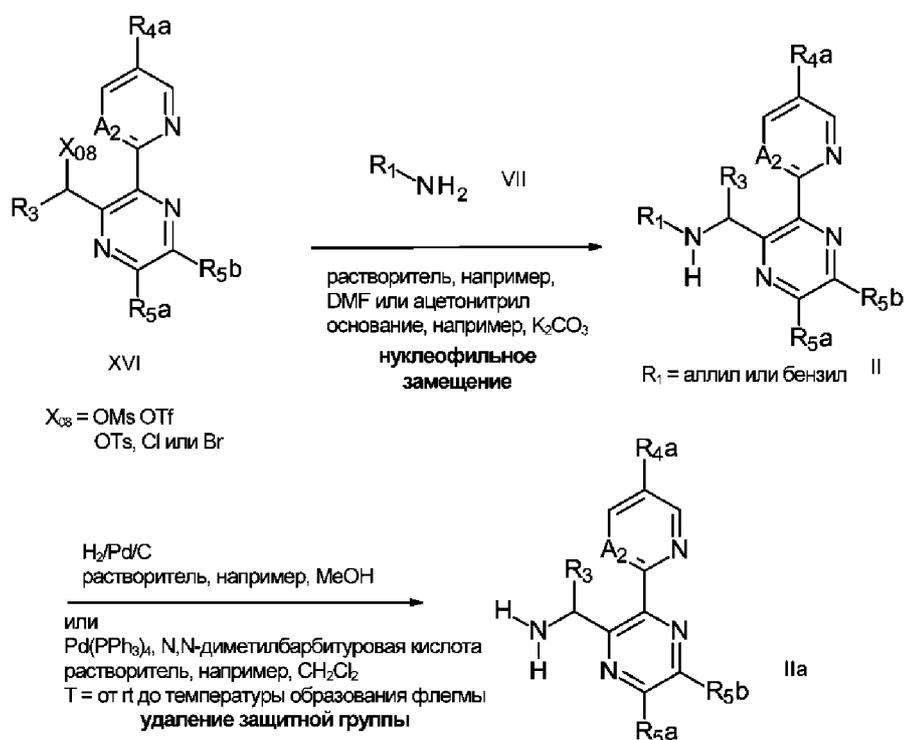
20 Схема 6.



Еще одна методика получения соединений общей формулы IIa представлена на схеме 7.



5 Схема 7.



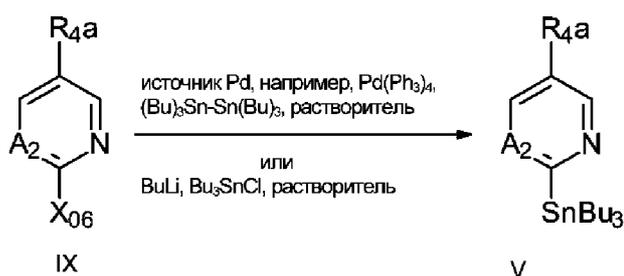
Таким образом, посредством осуществления реакции нуклеофильного замещения соединения формулы XVI с аминами формулы VII получают соединения формулы II (где R₁, R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I), как уже подробно описано на схеме 6. Соединения формулы II, содержащие подходящую защитную группу, например, где R₁ представляет собой бензил, могут быть гидрогенизированы с помощью водорода в присутствии палладия (на угле) в растворителе, например, MeOH или EtOH, с получением соединений формулы IIa, где R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I (см., например,

Synlett, **2010**, (18), страница 2708). Соединения формулы II, где R_1 представляет собой аллил и R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, также могут быть превращены в соединения формулы IIIa посредством осуществления реакции с N'N'-диметилбарбитуровой кислотой в присутствии Pd-катализатора, предпочтительно тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0), в подходящем растворителе, например, CH_2Cl_2 , с получением соединений формулы IIIa согласно J. Org. Chem. **1993**, 58, 6109.

Образование соединений формулы V, где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено в формуле I, представлено на схеме 8.

Соединения формулы V, где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены посредством обработки соединений формулы IX источником палладия, таким как, например, $Pd(Ph_3)_4$ и бис(трибутилолово), в подходящем растворителе, таком как DMF, обычно при нагревании при температуре 100-130°C. Такие способы были описаны, например, в Molecular Pharmacology, 90(3), 177-187; **2016**. В качестве альтернативы соединения формулы V также могут быть получены посредством обработки соединений формулы IX н-бутиллитием и хлоридом трибутилолова в подходящем растворителе, таком как THF, обычно при более низкой температуре, такой как температура от -78°C до 0°C. Такие способы были описаны, например, в US 20180273562.

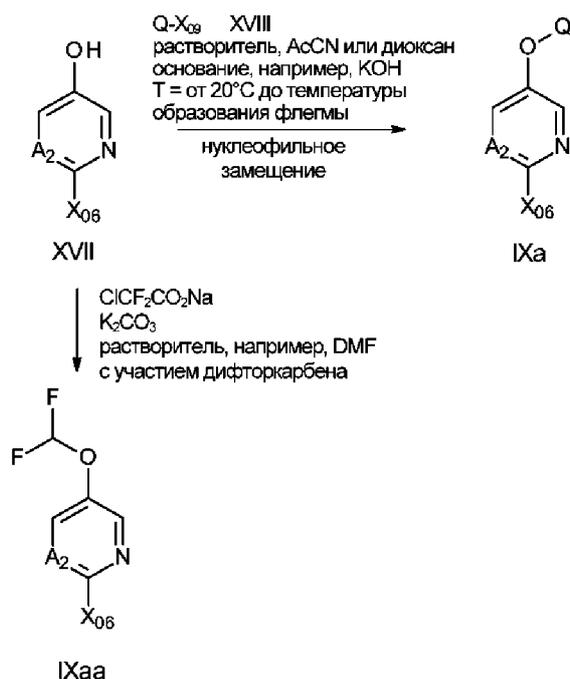
Схема 8.



$X_{06} = Cl$ или Br

Соединения формулы IXa и IXaa, где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено в формуле I, и X_{06} представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, и Q представляет собой C_1 - C_3 галогеналкил, либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены согласно широко известным способам, как показано на схеме 9.

Схема 9.



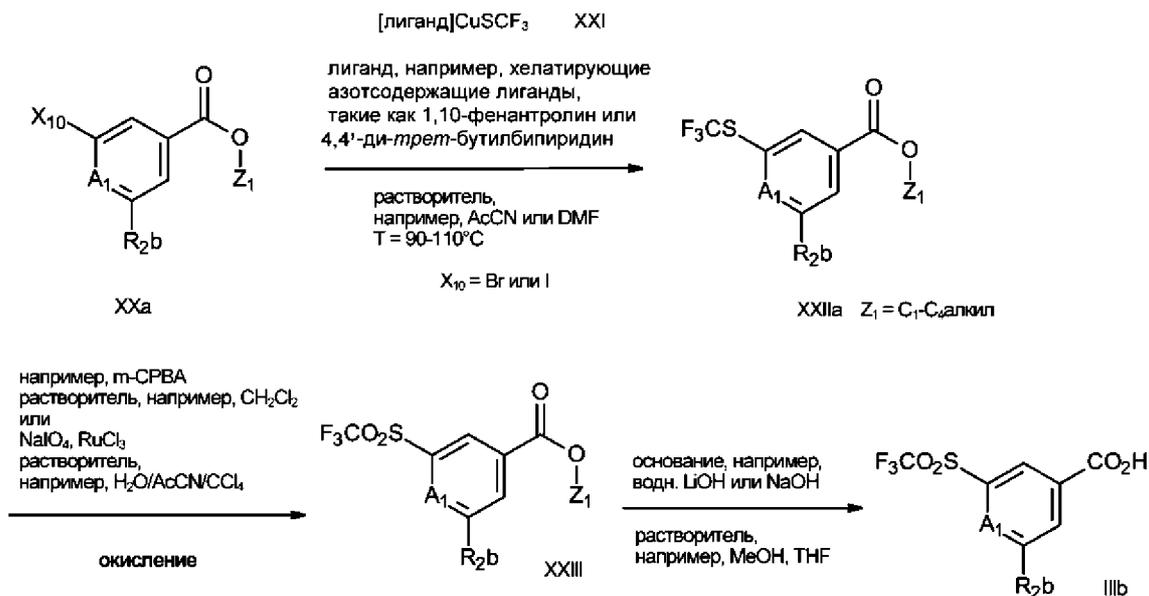
Таким образом, соединения формулы IXa, где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено в формуле I, X_{06} представляет собой уходящую группу, такую как Cl или Br, и Q представляет собой C_1 - C_3 галогеналкил, могут быть получены посредством алкилирования соединений XVII с помощью соединения формулы XVIII, где Q представляет собой C_1 - C_3 галогеналкил и X_{09} представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, F, I, OSO_2CF_3 или OSO_2CH_3 , в присутствии подходящего основания, например, карбоната цезия или калия, в растворителе, таком как ацетонитрил или DMF, при температуре 20 - 80°C . Такие реакции широко известны специалистам в данной области и были описаны, например, в *Med. Chem. Letts.*, **2017**, 8(5), p543-548 и *Bio. Med. Chem. Letts.*, **2017**, 27(11), 2420-2423.

Соединения формулы IXaa, где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено в формуле I, X_{06} представляет собой уходящую группу, такую как Cl или Br, могут быть получены из соединений формулы XVII посредством обработки источником дифторкарбена, например, $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ или $\text{CF}_2\text{SO}_2\text{OCHF}_2$, в присутствии основания, такого как KOH, карбонат калия и т. п., в инертном растворителе при температуре 20 - 80°C . Такие процедуры были описаны, например, в *J. Fluor. Chem.* **2017**, 203, 155, и US 2013/0225552, страница 128, и *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, 15, 721.

Соединения формулы XVII являются коммерчески доступными.

Карбоновые кислоты формулы IIIб, где R_{2b} и A₁ являются такими, как определено в формуле I, являются применимыми промежуточными соединениями для получения конечных соединений (см. схему 1) и могут быть получены посредством способа, показанного на схеме 10.

Схема 10.



Соответственно, соединения формулы IIIб, где R_{2b} и A₁ являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены посредством осуществления реакции соединений формулы XXIII (где R_{2b} и A₁ являются такими, как определено в формуле I, и Z₁ представляет собой C₁-C₄алкил) с подходящим основанием, таким как гидроксид натрия или лития, в подходящем растворителе, таком как MeOH, THF и H₂O, или их смесь, обычно при нагревании при температуре от комнатной температуры до температуры образования флегмы. Соединения формулы XXIII получают путем окисления соединений формулы XXIIa (где R_{2b} и A₁ являются такими, как определено в формуле I, и Z₁ представляет собой C₁-C₄алкил), например, с применением *m*-CPBA или NaIO₄/RuCl₃, в растворителе, предпочтительно в CH₂Cl₂, или CHCl₃, или смеси H₂O, AcCN и CCl₄. Такие преобразования известны специалистам в данной области и описаны, например, в J. Med. Chem. **2008**, 51, 6902 или WO 2004/9086, страницы 24-25.

20

Наконец, соединения формулы XXIIa, где R_{2b} и A₁ являются такими, как определено в формуле I, и Z₁ представляет собой C₁-C₄алкил, могут быть получены посредством

осуществления реакции соединений формулы XX с подходящим медьсодержащим реагентом для трифторметилтиоляции формулы XXI (где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено в формуле I, и X_{10} представляет собой Br или Cl), лигандами, например, представляющими собой 1,10-фенантролин или 4,4'-ди-трет-бутилбипиридин, в
5 подходящих растворителях, например, ацетонитриле или DMF, обычно при нагревании при температуре 20-150°C, предпочтительно от 40°C до температуры кипения реакционной смеси. Такие способы были описаны ранее, например, в *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1548-1552, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3793, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1744, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11915.

10

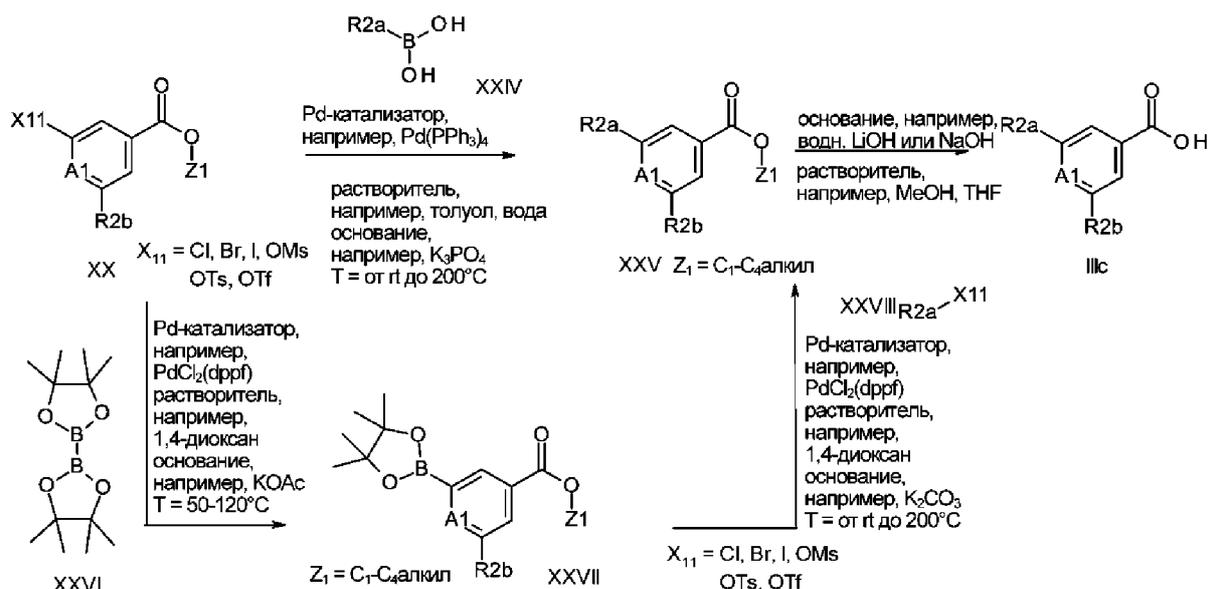
Дополнительные карбоновые кислоты формулы IIIb, где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено в формуле I, и R_{2a} является таким, как определено в формуле I, но за исключением C_1 - C_4 алкилсульфонила, C_1 - C_4 галогеналкилсульфонила, C_1 - C_4 алкилсульфинила, C_1 - C_4 галогеналкилсульфинила, как правило, являются известными
15 или могут быть легко получены специалистом в данной области техники.

15

Типичный пример такого синтеза соединений формулы IIIc, где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено в формуле I, и R_{2a} является таким, как определено в формуле I, но за исключением C_1 - C_4 алкилсульфонила, C_1 - C_4 галогеналкилсульфонила, C_1 - C_4 алкилсульфинила, C_1 - C_4 галогеналкилсульфинила, показан на схеме 11.
20

20

Схема 11.



R_{2a} не представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилсульфонил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галоалкилсульфонил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилсульфинил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галоалкилсульфинил

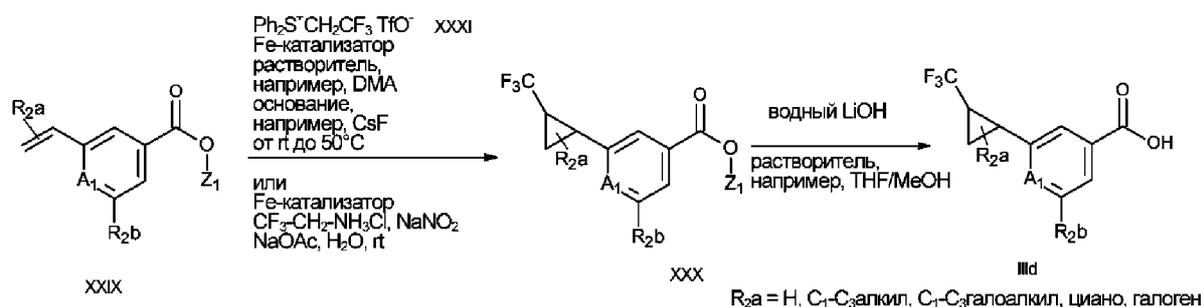
- Например, соединения формулы IIIc могут быть получены посредством осуществления реакции соединений формулы XXV (где R_{2a} , R_{2b} и A_1 являются такими, как определено на схеме 11, и Z_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил) с подходящим основанием, таким как гидроксид натрия или лития, в подходящем растворителе, таком как MeOH, THF и H_2O , или их смесь, обычно при нагревании при температуре от комнатной температуры до температуры образования флегмы.
- 5
- 10 Соединения формулы XXV, где R_{2a} , R_{2b} , и A_1 , и Z_1 являются такими, как определено на схеме 11, могут быть получены посредством осуществления реакции соединений формулы XX, где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено на схеме 11, и X_{11} представляет собой уходящую группу (такую как хлор, бром, йод, OMs, OTs и OTf), с соединениями формулы XXIV, где R_{2a} является таким, как определено на схеме 11, в присутствии палладиевого катализатора, например, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, в подходящих растворителях, например, толуол/вода, 1,4-диоксан/вода, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат натрия, калия или цезия или трикалийфосфат, обычно при нагревании при температуре от комнатной температуры до 200°C , предпочтительно от 20°C до точки кипения реакционной смеси, необязательно в
- 15
- 20 условиях нагревания микроволновым излучением. Такие процессы были описаны ранее, например, в *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 6987–6990.

Соединения формулы XXV, где R_{2a}, R_{2b}, и A₁, и Z₁ являются такими, как определено на схеме 11, также могут быть получены посредством осуществления реакции соединений формулы XXVII, где R_{2b} и A₁ и Z₁ являются такими, как определено на схеме 11, и соединений формулы XXVIII, где R_{2a} является таким, как определено на схеме 11, и X₁₁ представляет собой уходящую группу, например, бром или йод, в присутствии палладиевого катализатора, например, PdCl₂(dppf), в подходящих растворителях, которые могут включать, например, толуол/вода, 1,4-диоксан/вода, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат натрия, калия или цезия или трикалийфосфат, обычно при нагревании при температуре от комнатной температуры до 200°C, предпочтительно от 20°C до температуры кипения реакционной смеси, необязательно в условиях нагревания микроволновым излучением. Такие способы были описаны ранее, например, в WO 12139775, страница 73.

Соединения формулы XXVII, где R_{2b}, и A₁, и Z₁ являются такими, как определено на схеме 11, могут быть получены посредством осуществления реакции соединений формулы XX, где R_{2b}, и A₁, и Z₁ являются такими, как определено на схеме 11, и X₁₁ представляет собой Cl, Br, I, OMs, OTs или OTf, с соединением формулы XXVI, например, бис(пинаколато)дибором (B₂pin₂), в присутствии палладиевого катализатора, например, PdCl₂(dppf), в подходящих растворителях, которые могут включать, например, толуол/вода, 1,4-диоксан/вода, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат натрия, калия или цезия или ацетат калия, обычно при нагревании при температуре от комнатной температуры до 200°C, предпочтительно от 20°C до точки кипения реакционной смеси, необязательно в условиях нагревания микроволновым излучением. Такие способы были описаны ранее, например, в Bioorg. Med. Chem. Lett. **2015**, 25, 1730, и WO 12139775, страница 67.

Карбоновые кислоты формулы III_d, где R_{2b} и A₁ являются такими, как определено в формуле I, и R_{2a} представляет собой H, C₁-C₃алкил, C₁-C₃галогеналкил, циано или галоген, могут быть получены, как описано на схеме 12.

Схема 12.



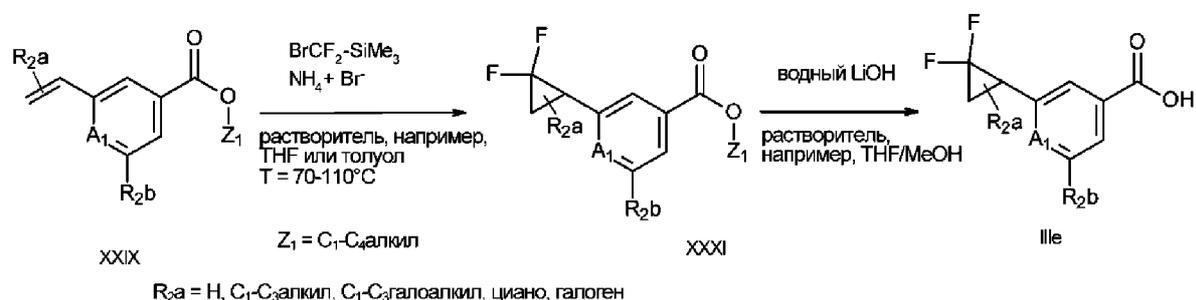
Соединения формулы III d могут быть получены из аналогов соединения формулы XXX посредством обработки, например, водным LiOH, NaOH или KOH в подходящих растворителях, которые могут включать, например, смесь THF/MeOH, обычно при нагревании при температуре от комнатной температуры до 100°C, предпочтительно от 20°C до температуры кипения реакционной смеси.

Соединения формулы XXX, где R_{2a} , R_{2b} и A_1 являются такими, как определено на схеме 12, и Z_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, могут быть получены посредством обработки соединений формулы XXIX, которые либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники (см., например, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132 и *Pure Appl. Chem.* 1985, 57, 1771) с соединением формулы XXXI, например, трифлат (трифторэтил)дифенилсульфония ($\text{Ph}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CF}_3 \text{ OTf}^-$) в присутствии Fe-катализатора и основания, предпочтительно CsF, при температуре 0-50°C, предпочтительно 20°C, в DMA в качестве растворителя (аналогично описанию в *Org. Lett.* **2016**, 18, 2471). Соединения формулы XXIX получают в виде смеси стереоизомеров, где транс-изомер является основным изомером.

В альтернативном способе (см. схему 12) получения соединений формулы XXX, где R_{2a} , R_{2b} , и A_1 , и Z_1 являются такими, как определено на схеме 12, используется гидрохлорид трифторэтиламина/ NaNO_2 / NaOAc в присутствии Fe-катализатора; данная реакция осуществляется при комнатной температуре в H_2O или в смеси CH_2Cl_2 и H_2O , см., например, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 938 и *Chem. Commun.* **2018**, 54, 5110.

Карбоновые кислоты формулы III e, где R_{2a} , R_{2b} и A_1 являются такими, как определено на схеме 12, могут быть получены способом, довольно схожим со способом, уже показанным на схеме 12 (см. схему 13).

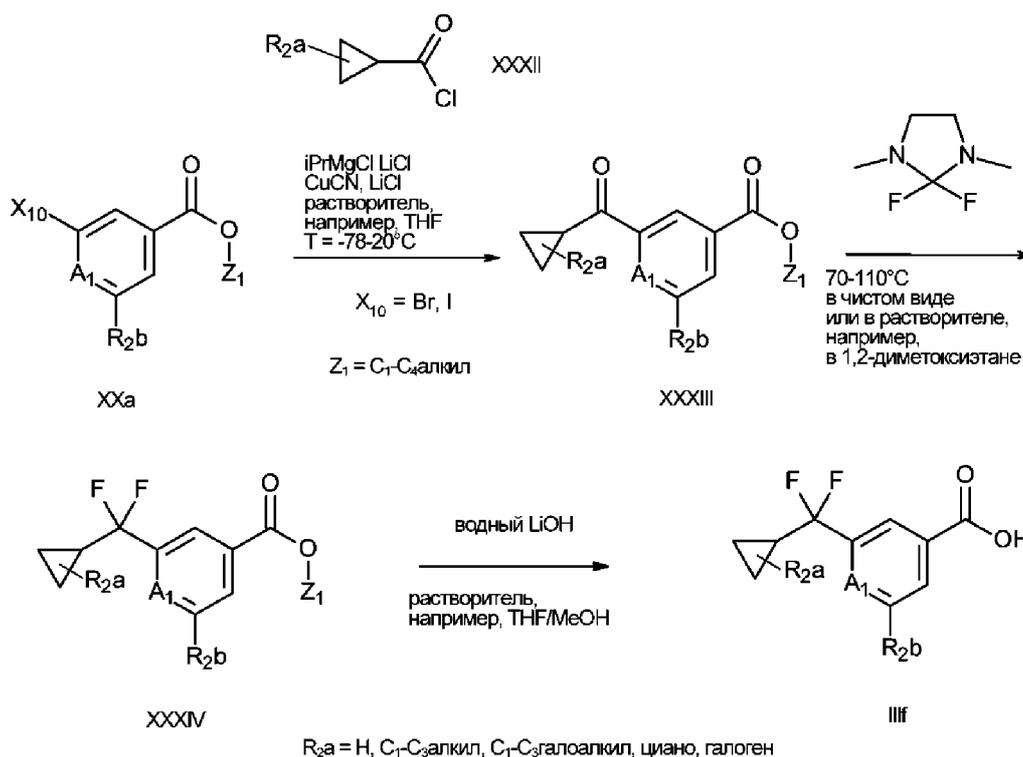
Схема 13.



- 5 Таким образом, соединения формулы XXXI, где R_{2a} , R_{2b} и A_1 являются такими, как определено на схеме 13, и Z_1 представляет собой C_1-C_4 алкил, получают посредством осуществления реакции соединений формулы XXIX (синтезированных аналогично описанию в ACS Med. Chem. Lett. **2013**, 4, 514 или Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 4083) с (бромдифторметил)триметилсианом в присутствии $NH_4^+Br^-$ в подходящем
- 10 растворителе, предпочтительно в THF или толуоле при температуре 70-110°C. Последующее омыление сложноэфирных промежуточных соединений XXXI приводит к получению соединений формулы IIIe (схема 13).

- 15 Карбоновые кислоты формулы IIIf, где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено в формуле I, и R_{2a} представляет собой H, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, циано или галоген, также могут быть получены согласно схеме реакции 14.

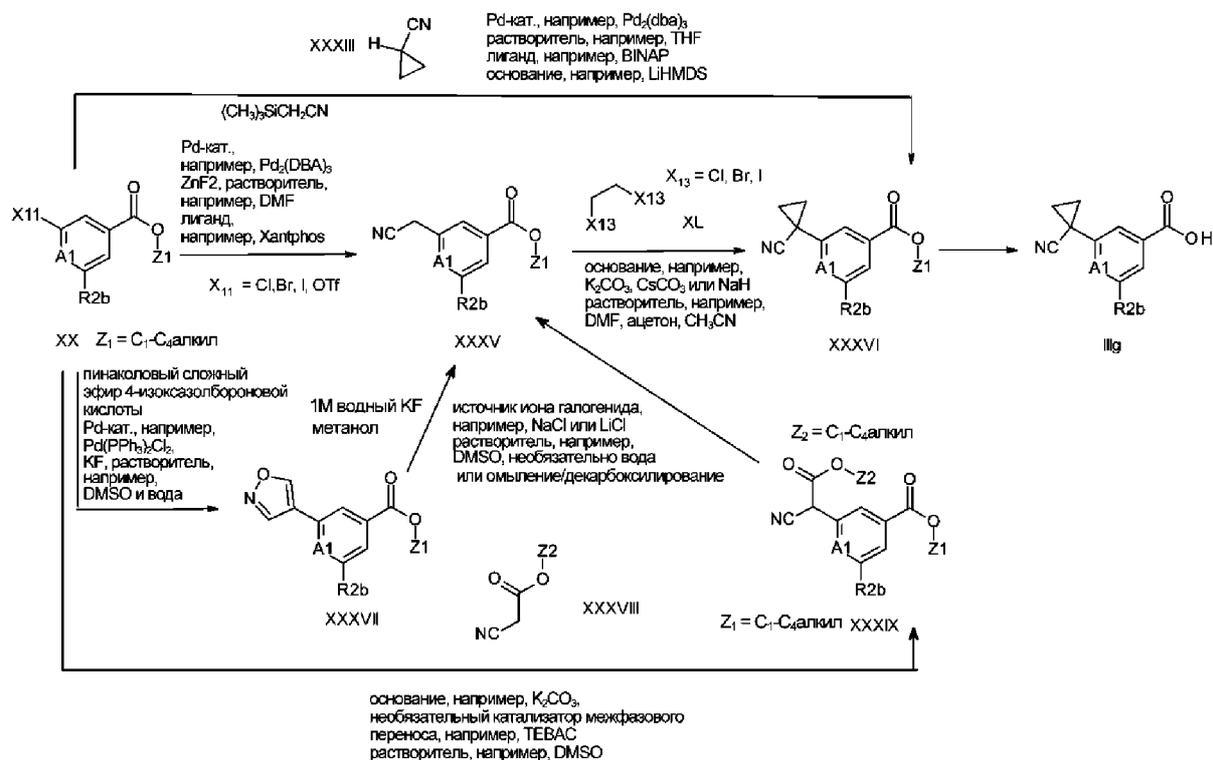
Схема 14.



Таким образом, соединения формулы XXa, где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено в формуле I, Z_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил и X_{10} представляет собой уходящую группу (такую как бром или йод), обрабатывали комплексом $i\text{PrMgCl/LiCl}$; последующее осуществление реакции с CuCN и гашение циклопропанкарбонилхлоридами формулы XXXII, где R_{2a} является таким, как определено выше, обеспечивало получение соединений формулы XXXIII (аналогично описанию в WO 2006/067445, страница 148). Последующее фторирование соединений XXXIII с помощью 2,2-дифтор-1,3-диметилимидазолина, находящегося либо в растворителе, например, в 1,2-диметоксиэтано, либо в чистом виде (см. Chem. Commun. **2002**, (15), 1618) приводило к получению соединения формулы XXXIV. Последующий гидролиз с помощью, например, LiOH , как уже описано, приводил к получению карбоновых кислот формулы IIIg.

Карбоновые кислоты формулы IIIg, где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено в формуле I, могут быть получены согласно схеме реакции 15.

Схема 15.



Обработка соединений формулы XX, где R_{2b} и A₁ являются такими, как определено в формуле I, и X₁₁ представляет собой уходящую группу, например, галоген или сульфонат, предпочтительно хлор, бром, йод или трифторметансульфонат, и Z₁ представляет собой C₁-C₄алкил, с помощью триметилсилилацетонитрила TMSCN в присутствии фторида цинка(II) (ZnF₂) и палладиевого(0) катализатора, такого как аддукт хлороформа и трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd₂(dba)₃ CHCl₃), с помощью лиганда, например, Xantphos, в инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF), при температуре 100-180°C необязательно в условиях нагрева микроволновым излучением приводит к получению соединений формулы XXXV, где R_{2b}, Z₁ и A₁ являются такими, как определено на схеме 15. Такие химические реакции были описаны в литературе, например, в Org. Lett. 16(24), 6314-6317, 2014.

В качестве альтернативы осуществление реакции соединений формулы XX с 4-изоксазолбороновой кислотой или пинаколовым сложным эфиром 4-изоксазолбороновой кислоты в присутствии фторида калия (KF) и палладиевого катализатора, такого как дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂), в инертном растворителе, таком как диметилсульфоксид DMSO, необязательно в смеси с

водой при температуре 40-150°C, необязательно в условиях нагревания микроволновым излучением приводит к получению соединений формулы XXXVII, где R_{2b}, Z₁ и A₁ являются такими, как определено на схеме 15. Осуществление реакции соединений формулы XXXVII с водным раствором фторида калия (концентрация KF 0,5-3M, предпочтительно 1M) в инертном растворителе, таком как диметилсульфоксид DMSO или метанол, при температуре 20-150°C, необязательно в условиях нагревания микроволновым излучением, приводит к получению соединений формулы XXXV, где R_{2b}, Z₁ и A₁ являются такими, как определено на схеме 15. Такие химические реакции были описаны в литературе, например, в J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 6948-6951.

10

Соединения формулы XXXV, где R_{2b}, Z₁ и A₁ являются такими, как определено на схеме 15, можно дополнительно обрабатывать соединениями формулы XL, где X₁₃ представляет собой уходящую группу, такую как галоген (предпочтительно хлор, бром или йод), в присутствии основания, такого как гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия K₂CO₃ или карбонат цезия Cs₂CO₃, в инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF), ацетон или ацетонитрил, при температуре 0-120°C с получением соединений формулы XXXVI, где R_{2b} и A₁ являются такими, как определено в формуле I, и Z₁ представляет собой C₁-C₄алкил.

15

В качестве альтернативы соединения формулы XXXVI могут быть получены непосредственно из соединений формулы XX посредством обработки соединений формулы XXXIII в присутствии катализатора, такого как Pd₂(dba)₃, с помощью лиганда, такого как BINAP, сильного основания, такого как гексаметилдисилазан лития (LiHMDS), в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF), при температуре 30-80°C. Такие химические реакции были описаны, например, в J. Am. Chem. Soc. 127(45), 15824-15832, **2005**.

20

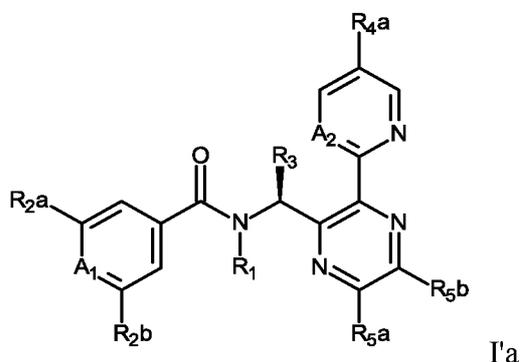
Еще один способ получения соединений формулы XXXV из соединений формулы Xb показан на схеме 15. Осуществление реакции соединений формулы XX, где R_{2b}, Z₁ и A₁ являются такими, как определено на схеме 15, и где X₁₁ представляет собой уходящую группу, например, галоген или сульфонат, предпочтительно хлор, бром, йод или трифторметансульфонат, с реагентами формулы XXXVIII, где Z₂ представляет собой C₁-C₄алкил, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия или гидрид натрия, метоксид или этоксид натрия, трет-бутоксид калия,

30

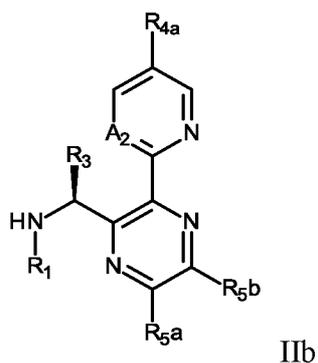
необязательно в условиях катализа с использованием палладия (например, с использованием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) или меди (например, с использованием CuI) в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, диоксан, тетрагидрофуран, ацетонитрил, N,N -диметилформамид, N,N -диметилацетамид, N -метил-2-пирролидон (NMP) или диметилсульфоксид (DMSO), необязательно в присутствии катализатора межфазового переноса РТС, такого как, например, бромид тетрабутиламмония или хлорид триэтилбензиламмония ТЕВАС, при температуре от комнатной температуры до 180°C приводит к получению соединений формулы XXXIX, где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено в формуле 1, и каждый из Z_1 и Z_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил. Соединения формулы XXXIX можно декарбоксилировать с применением условий, таких как нагревание во влажном DMSO необязательно в присутствии хлорида лития или натрия при температуре от 50°C до 180°C с получением соединений формулы XXXV. Подобные реакции были описаны, например, в *Synthesis* **2010**, No. 19, 3332-3338.

Соединения формулы IIIg, где R_{2b} и A_1 являются такими, как определено в формуле I, наконец, получают из соединения формулы XXXVI посредством обработки, например, водным LiOH , NaOH или KOH , в подходящих растворителях, которые могут включать, например, смесь THF/MeOH , обычно при нагревании при температуре от комнатной температуры до 100°C , предпочтительно от 20°C до температуры кипения реакционной смеси.

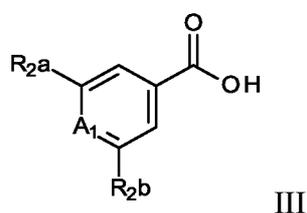
Соединения формулы Ia,



могут быть получены посредством осуществления реакции амина формулы IIb,



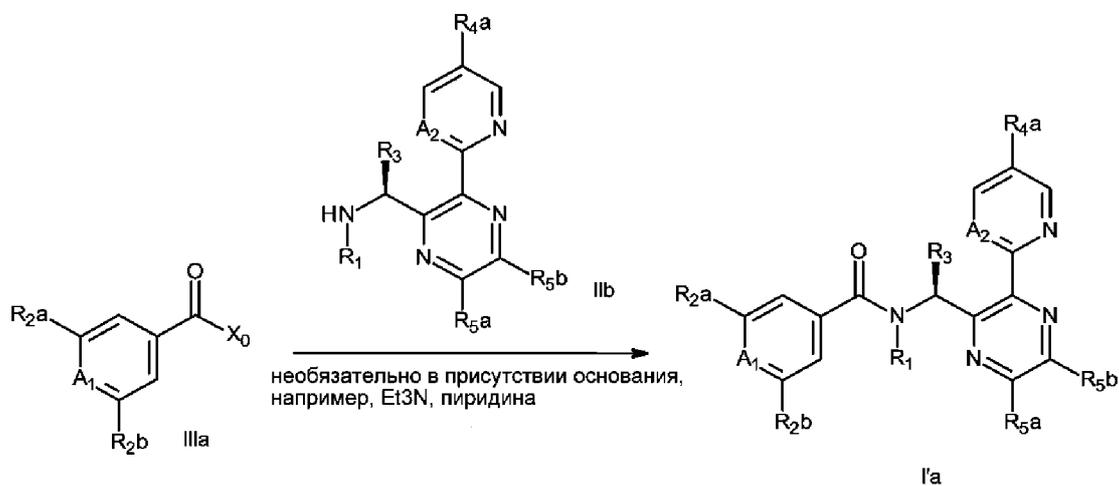
где R₁, R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I'a, с производным карбоновой кислоты формулы III, где A₁, R_{2a} и R_{2b} являются такими, как описано выше для формулы I.



5

Химическая реакция более подробно описана на схеме 16.

Схема 16.



10 Соединения формулы IIIa, где A₁, R_{2a}, R_{2b} и X₀ являются такими, как описано на схеме 1, могут подвергаться обработке соединениями формулы IIb, где R₁, R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, в условиях, подробно описанных на схеме 1, с получением соединений формулы I'a. Образование соединений формулы IIIa из соединений формулы III описано на схеме 1.

15

Образование соединений формулы IIb представлено на схеме 17. Соединения формулы IIb могут быть получены посредством обработки соединений формулы IIc, где A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, соединениями формулы XLI (где R₁ является таким, как определено в формуле I), например, в присутствии NaBH(OAc)₃ или NaBH₃CN, в подходящем растворителе, предпочтительно в уксусной кислоте при комнатной температуре аналогично описанию в WO 2002/088073, страница 35. В качестве альтернативы в другой системе реагентов для осуществления восстановительного аминирования применяются Ti(i-OiPr)₄ и NaBH₄ (см. Synthesis 2003 (14), 2206).

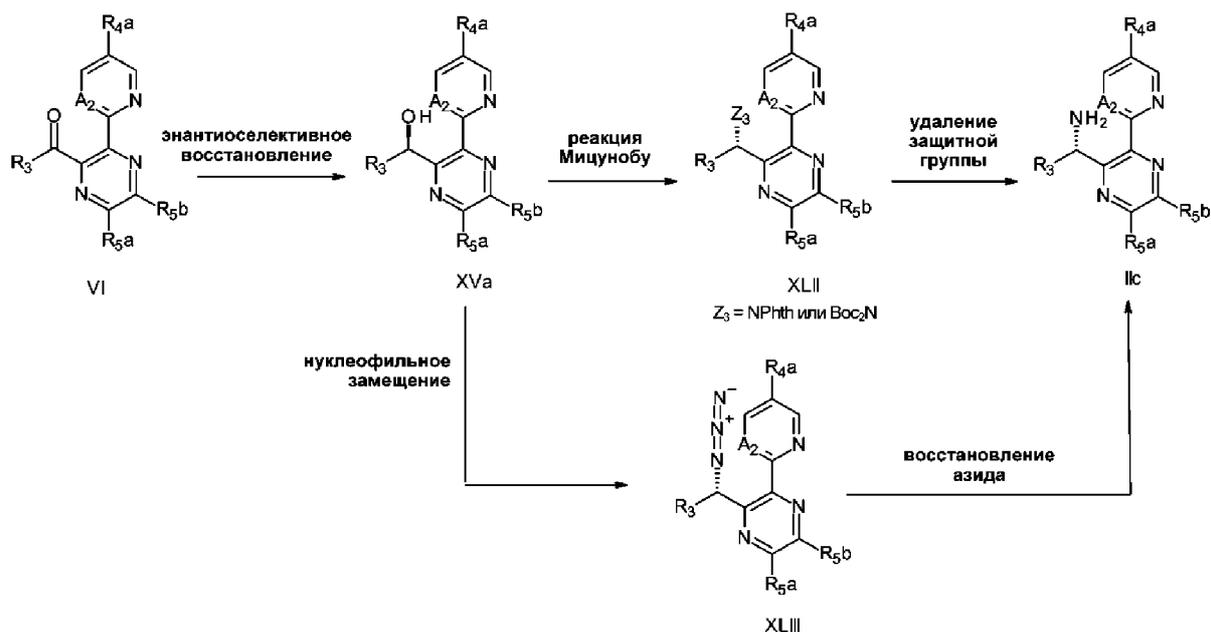
Амины формулы IIc могут быть получены посредством биокаталитической дерацимизации аминов формулы IIa. Это может быть осуществлено, например, с применением липазы, например, липазы В *Candida antarctica* или липазы *Pseudomonas fluorescens*, иногда в иммобилизированной форме (например, Novozym® 435), в присутствии донора ацила, например, этилметоксиацетата или винилацетата, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или метил-трет-бутиловый эфир при температуре от 20°C до 100°C. Такие способы описаны, например, в *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6918-6923 или *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1481-1488. Ожидаемый стереохимический результат такой ферментативной дерацимизации известен специалистам в данной области техники и задокументирован в литературе, например, в *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665 или *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996-4009.

Схема 17.



В альтернативном способе соединения формулы IIc могут быть получены из XVa, где A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, согласно способу синтеза, описанному на схеме 18.

Схема 18.



Амины формулы Ic могут быть получены из промежуточных соединений формулы XLII, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, и Z_3 представляет собой NPhth или NOs_2 . Такие промежуточные соединения могут быть получены из спиртов формулы XVa посредством осуществления реакции Мицунобу, которая включает обработку спиртов формулы XVa диизопропилазодикарбоксилатом в присутствии фосфина, такого как трифенилфосфин или трибутилфосфин, и амина, такого как фталимид или бис(*tert*-бутоксикарбонил)амин. Реакции Мицунобу известны специалистам в данной области техники как ведущие к инверсии стереоцентра, как описано, например, в *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. Затем амины формулы XLII могут быть превращены в амины формулы Ic посредством обработки гидразином, если $Z_3 = NPhth$, или TFA, если $Z_3 = NOs_2$.

В качестве альтернативы амины формулы Ic могут быть получены посредством восстановления азидов формулы XLIII, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, посредством обработки трифенилфосфином и водой (реакция Штаудингера) или посредством гидрогенизации, например, с применением палладиевого катализатора в присутствии водорода. Азиды формулы XLIII могут быть получены посредством обработки спиртов формулы XVa, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, с применением реагента для азидирования, такого как дифенилфосфорилазид, в растворителе, таком как толуол или THF, в присутствии основания, такого как DBU. Такие способы известны специалистам в

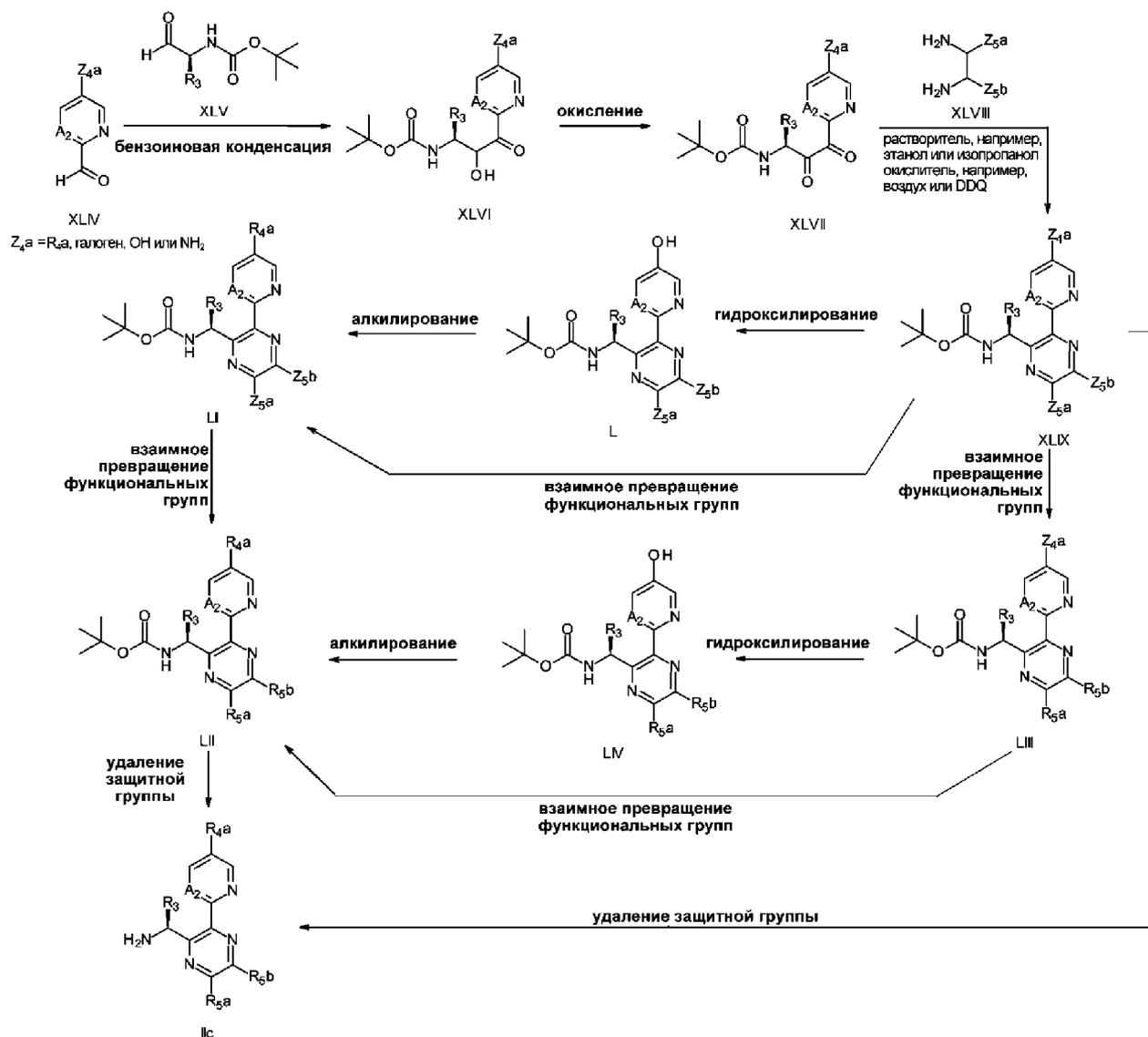
данной области как ведущие к инверсии стереоцентра и описаны в литературе, например, в *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2157-2165.

5 Спирты формулы XVa могут быть получены посредством энантиоселективного восстановления кетонов формулы VI, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I. Такое восстановление может осуществляться с применением катализатора, например, рутениевого или родиевого катализатора с хиральным лигандом, такого как $RuCl[(R,R)\text{-TsDPEN}](\text{мезитилен})$ или $RuBF_4[(R,R)\text{-TsDPEN}](n\text{-цимол})$, в присутствии системы донора водорода, такой как, например, $HCOOH/Et_3N$ или HCO_2NH_4 . Такие способы описаны в литературе, например, в *J. Org. Chem.* **2017**, 10 *82*, 5607.

В качестве альтернативы соединения формулы IIc также могут быть получены, как указано на схеме 19.

15

Схема 19.



Амины формулы Ic могут быть получены посредством удаления защитной группы аминов формулы LII, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, например, с применением кислоты, такой как трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота. Соединения формулы LII могут быть синтезированы из соединений формулы LI, где A_2 , R_3 и R_{4a} являются такими, как описано в формуле I, и Z_{5a} и Z_{5b} независимо друг от друга выбраны из R_{5a} , R_{5b} , галогена, NH_2 или OH . Такие взаимные превращения функциональных групп известны специалистам в данной области, и примеры таких преобразований были описаны в литературе, например, в *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *19*, 4141-4153 или в *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7481-7485. Соединения формулы LI могут быть получены из соединений формулы L посредством алкилирования, например, с применением основания и электрофила, например, хлордифторуксусной кислоты. Соединения формулы L могут быть получены

посредством гидроксирования соединений формулы XLIX, где A_2 и R_3 являются такими, как описано в формуле I, Z_{4a} выбран из R_{4a} , галогена или NH_2 , и Z_{5a} и Z_{5b} независимо друг от друга выбраны из R_{5a} , R_{5b} , галогена, NH_2 или OH . Превращение XLIX в L может осуществляться посредством следующих способов, упомянутых в литературе, например, в *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2244-2247 или *Tetrahedron* **2009**, *65*, 757-764. Амины формулы XLIX могут быть получены посредством конденсации диаминов формулы XLVIII, где Z_{5a} и Z_{5b} независимо друг от друга выбраны из R_{5a} , R_{5b} , галогена, NH_2 или OH , на diketонах формулы XLVII, где A_2 и R_3 являются такими, как описано в формуле I, и Z_{4a} выбран из R_{4a} , галогена или NH_2 . Данная конденсация может происходить в присутствии подходящего растворителя, такого как этанол или изопропанол, в присутствии окислителя, такого как воздух или DDQ. Дикетоны формулы XLVII могут быть образованы посредством окисления гидроксикетонов формулы XLVI, где A_2 и R_3 являются такими, как описано в формуле I, и Z_{4a} выбран из R_{4a} , галогена или NH_2 . Данное окисление может включать, например, SO_3 -пиридин в присутствии DMSO и основания, например, триэтиламина, или также гипохлорит натрия в присутствии катализатора, такого как TEMPO/ Bu_4NHSO_4 . Примеры такого окисления могут быть найдены в литературе, например, в *Synlett*, **2014**, *25*, 596 или *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290-5313. Гидроксикетоны формулы XLVI могут быть синтезированы посредством бензоиновой кросс-конденсации между альдегидами формулы XLIV, где A_2 является таким, как описано в формуле I, и Z_{4a} выбран из R_{4a} , галогена или NH_2 , и альдегиды формулы XLV, где R_3 является таким, как описано в формуле I. Альдегиды формулы XLV являются коммерчески доступными в хиральной форме, как, например, Вос-L-аланинал (CAS 79069-50-4) или трет-бутил-N-[(1S)-1-(циклопропилметил)-2-оксоэтил]карбамат (CAS 881902-36-9). Бензоиновая кросс-конденсация осуществляется обычным способом посредством использования органокатализатора, такого как соль триазолия или соль тиазолия, в присутствии основания, такого как трет-бутоксид калия или изопропилдиэтиламин, в подходящем растворителе, таком как DCM или THF, при температуре от $-20^\circ C$ до температуры кипения растворителя. Примеры катализаторов для таких преобразований были описаны в литературе, например, в *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7539-7542 или в *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4518-4521.

Соединения формулы LI также могут быть получены непосредственно из соединений формулы XLIX, например, посредством катализа с применением переходного металла

или химической реакции с применением диазония. Такие взаимные превращения функциональных групп известны специалистам в данной области техники, и примеры могут быть найдены в литературе, например, в *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19257-19262, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5736-5739 или *Heterocycles*, 2004, *63*, 2735-2746.

5

Соединения формулы LII могут быть получены из соединений формулы LIV, где A_2 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, посредством алкилирования, например, с применением основания и электрофила, например, хлордифторуксусной кислоты. Соединения формулы LIV могут быть синтезированы из соединений формулы XLIX посредством осуществления реакции гидроксирования, следующие способы упоминаются в литературе, например, в *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2244-2247 или *Tetrahedron*

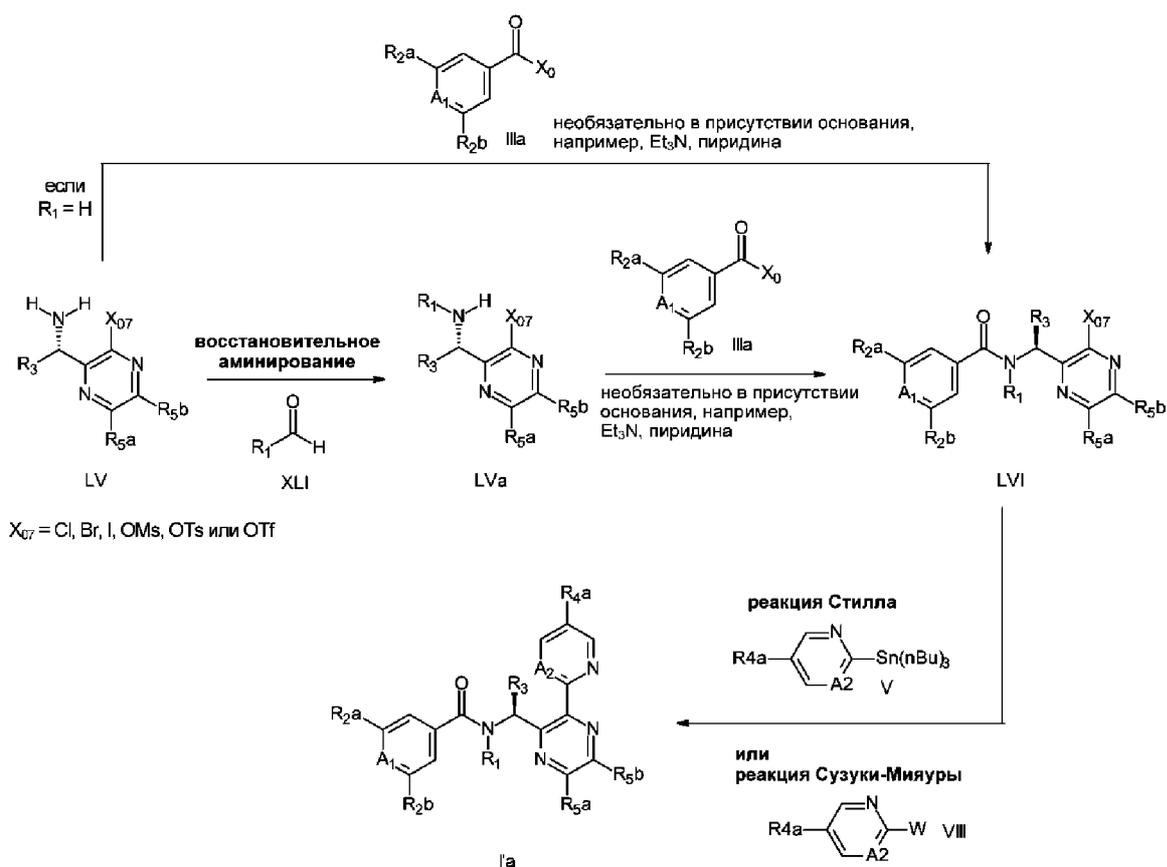
10

2009, *65*, 757-764. В качестве альтернативы соединения формулы LII могут быть получены из соединений формулы LIII, где A_2 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, и Z_{4a} выбран из R_{4a} , галогена или NH_2 . Такие взаимные

15

превращения функциональных групп известны специалистам в данной области техники, и примеры могут быть найдены в литературе, например, в *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19257-19262, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5736-5739 или *Heterocycles*, 2004, *63*, 2735-2746.

Схема 20.

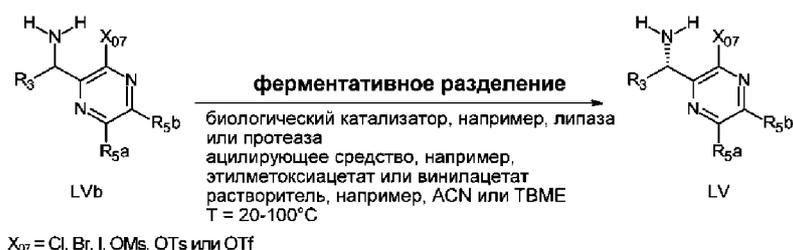


- Как показано на схеме 20, соединения формулы Ia в качестве альтернативы могут быть получены посредством осуществления реакции соединений формулы LVI (где A_1 , R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, и X_{07} представляет собой уходящую группу, как, например, хлор, бром, йод) с соединениями формулы V (реакция Стилла) или соединениями формулы VIII (реакция Сузуки-Мияуры) в присутствии палладиевого катализатора, как подробно описано на схемах 2 и 3.
- Соединения формулы LVI могут быть получены посредством сочетания аминов формулы LVa (где R_1 , R_3 , R_{5a} , и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, и X_{07} представляет собой уходящую группу, как, например, хлор, бром, йод) и соединений формулы IIIa, где A_1 , R_{2a} , R_{2b} и X_0 являются такими, как описано на схеме 1, в условиях, подробно описанных на схеме 1. В таких же условиях, если $R_1 = H$, соединения формулы LVI могут быть получены непосредственно из соединений формулы LV.

Соединения формулы LVa могут быть получены посредством обработки соединений формулы LV соединениями формулы XLI (где R₁ является таким, как определено в формуле I), например, в присутствии NaBH(OAc)₃ или NaBH₃CN, в подходящем растворителе, предпочтительно в уксусной кислоте при комнатной температуре, аналогично описанию в WO 2002/088073, страница 35. В качестве альтернативы в другой системе реагентов для осуществления восстановительного аминирования применяются Ti(i-OiPr)₄ и NaBH₄ (см. Synthesis 2003 (14), 2206).

Амины формулы LV могут быть получены посредством способа процедуры дерацемизации, который включает, например, селективное ацилирование одного энантиомера. Такой пример описан более подробно на схеме 21.

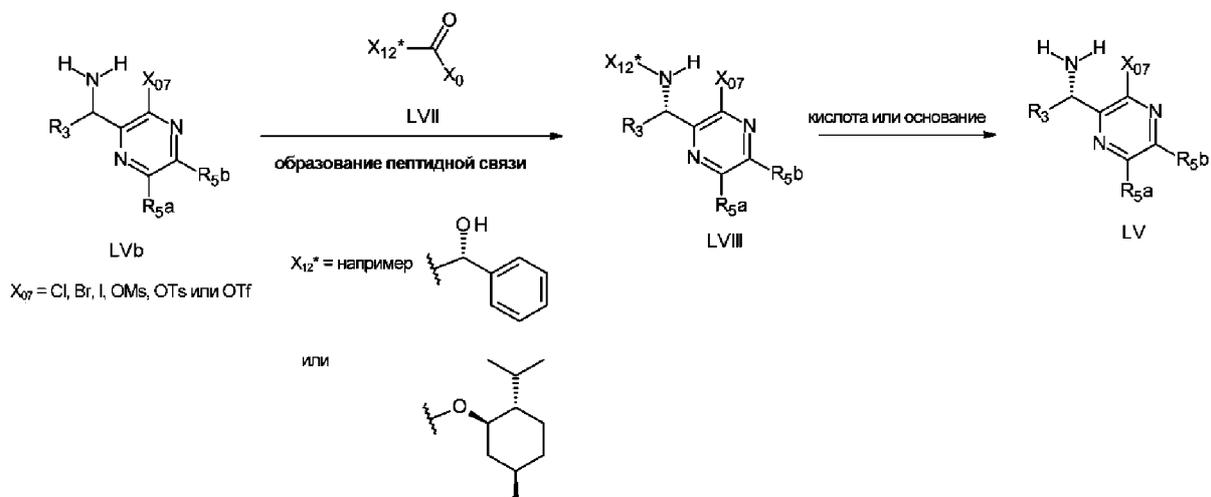
Схема 21.



Амины формулы LV могут быть получены посредством биокаталитической дерацемизации аминов формулы LVb, где R₃, R_{5a}, и R_{5b} являются такими, как описано на схеме 1, и X₀₇ представляет собой уходящую группу, такую как бром, хлор или йод. Это может быть осуществлено, например, с применением липазы, например, липазы *Candida antarctica* или липазы *Pseudomonas fluorescens*, иногда в иммобилизированной форме (например, Novozym® 435), в присутствии донора ацила, например, этилметоксиацетата или винилацетата, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или метил-трет-бутиловый эфир при температуре от 20°C до 100°C. Такие способы описаны, например, в *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6918-6923 или *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1481-1488. Ожидаемый стереохимический результат такой ферментативной дерацемизации известен специалистам в данной области техники и задокументирован в литературе, например, в *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665 или *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996-4009.

В качестве альтернативы разделение аминов формулы LVb может осуществляться с применением хирального вспомогательного средства, как описано на схеме 22.

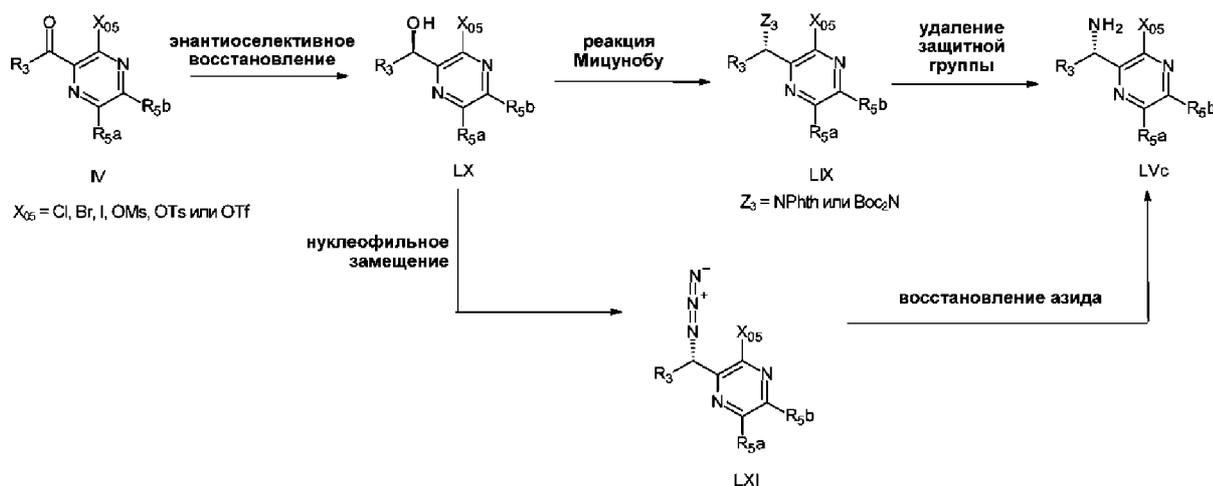
Схема 22.



Амины формулы LV могут быть получены для промежуточных соединений формулы LVIII, где R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано на схеме 1, X_{07} представляет собой уходящую группу, такую как бром, хлор или йод, и X_{12}^* представляет собой хиральное вспомогательное средство, посредством обработки кислотами, такими как HCl, или основаниями, такими как NaOH. Амины формулы LVIII могут быть образованы посредством сочетания хирального соединения формулы LVII, где X_0 является таким, как описано на схеме 1, и X_{12}^* представляет собой хиральный фрагмент с известной хиральностью, с аминами формулы LVb, согласно условиям, подробно описанным на схеме 1. Хиральные вспомогательные средства формулы LVII, например, получают из миндальной кислоты или (1R)-ментилхлорформиата. Примеры таких способы дерацимизации приведены в литературе, например, в *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 485-493.

В качестве альтернативы амины формулы LVc (где R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено в формуле I, и X_{05} представляет собой уходящую группу, как, например, хлор, бром, йод) могут быть образованы, как описано на схеме 23.

Схема 23.



Амины формулы LVc могут быть получены из промежуточных соединений формулы LIX, где R₃, R_{5a}, и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, X₀₅ представляет собой уходящую группу, описанную на схеме 3, и Z₃ представляет собой NPhth или NBoc₂. Промежуточные соединения формулы LIX могут быть получены из спиртов формулы LX, где R₃, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, и X₀₅ представляет собой уходящую группу, описанную на схеме 3, посредством осуществления реакции Мицунобу. Это включает обработку спиртов формулы LX диизопропилазодикарбоксилатом в присутствии фосфина, такого как трифенилфосфин или трибутилфосфин, и амина, такого как фталимид или бис(*tert*-бутоксикарбонил)амин. Реакции Мицунобу известны специалистам в данной области техники как ведущие к инверсии стереоцентра, как описано, например, в *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. Затем амины формулы LIX могут быть превращены в амины формулы LVc посредством обработки гидразином, если Z₃ = NPhth, или TFA, если Z₃ = NBoc₂.

В качестве альтернативы амины формулы LVc могут быть получены посредством восстановления азидов формулы LXI, где R₃, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, и X₀₅ представляет собой уходящую группу, описанную на схеме 3, посредством обработки трифенилфосфином и водой (реакция Штаудингера) или посредством гидрогенизации, например, с применением палладиевого катализатора в присутствии водорода. Азиды формулы LXI могут быть получены посредством обработки спиртов формулы LX с применением реагента для азидирования, такого как дифенилфосфорилазид, в растворителе, таком как толуол или THF, в присутствии основания, такого как DBU. Такие способы известны специалистам в данной области

как ведущие к инверсии стереоцентра и описаны в литературе, например, в *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2157-2165.

5 Спирты формулы LX могут быть получены посредством энантиоселективного восстановления кетонов формулы IV, где R₃, R_{5a} и R_{5b} являются такими, как описано в формуле I, и X₀₅ представляет собой уходящую группу, описанную на схеме 3. Такое восстановление может осуществляться с применением катализаторов, например, рутениевого или родиевого катализатора, с хиральным лигандом, такого как RuCl[(R,R)-TsDPEN](мезитилен) или RuBF₄[(R,R)-TsDPEN](п-цимол), с участием системы в роли донора водорода, такой, например, как HCOOH/Et₃N или HCO₂NH₄.
10 Такие способы описаны в литературе, например, в *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5607.

В зависимости от процедуры или условий реакции реагенты могут вступать в реакцию в присутствии основания. Примерами подходящих оснований являются гидроксиды
15 щелочных металлов или щелочноземельных металлов, гидриды щелочных металлов или щелочноземельных металлов, амиды щелочных металлов или щелочноземельных металлов, алкоксиды щелочных металлов или щелочноземельных металлов, ацетаты щелочных металлов или щелочноземельных металлов, карбонаты щелочных металлов или щелочноземельных металлов, диалкиламины щелочных металлов или щелочноземельных металлов или алкилсилиламины щелочных металлов или щелочноземельных металлов,
20 щелочноземельных металлов, алкиламины, алкилендиамины, свободные или N-алкилированные насыщенные или ненасыщенные циклоалкиламины, основные гетероциклы, гидроксиды аммония и карбоциклические амины. Примерами, которые можно упомянуть, являются гидроксид натрия, гидрид натрия, амид натрия, метоксид натрия, ацетат натрия, карбонат натрия, трет-бутоксид калия, гидроксид калия, карбонат калия, гидрид калия, диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид калия, гидрид кальция, триэтиламин, диизопропилэтиламин, триэтилендиамин, циклогексиламин, N-циклогексил-N,N-диметиламин, N,N-диэтиланилин, пиридин, 4-(N,N-диметиламино)пиридин, хинуклидин, N-метилморфолин,
25 бензилтриметиламмония гидроксид и 1,8-диазабиперидин (DBU).
30

Реагенты можно вводить в реакцию друг с другом как есть, т. е. без добавления растворителя или разбавителя. Однако в большинстве случаев предпочтительным является добавление инертного растворителя, или разбавителя, или их смеси. Если

реакцию проводят в присутствии основания, то основания, которые применяют в избытке, такие как триэтиламин, пиридин, N-метилморфолин или N,N-диэтиланилин, могут также выступать в качестве растворителей или разбавителей.

- 5 Реакции преимущественно проводят при температуре в диапазоне от примерно -80°C до примерно $+140^{\circ}\text{C}$, предпочтительно от примерно -30°C до примерно $+100^{\circ}\text{C}$, во многих случаях в диапазоне от температуры окружающей среды до примерно $+80^{\circ}\text{C}$.

10 В зависимости от выбора условий реакции и исходных веществ, подходящих в каждом случае, возможно, например, на одной стадии реакции заменить лишь один заместитель другим заместителем согласно настоящему изобретению, или на одной и той же стадии реакции можно заменить несколько заместителей другими заместителями согласно настоящему изобретению.

15 Соли соединений формулы I можно получать известным *per se* способом. Таким образом, например, соли присоединения кислоты соединений формулы I получают посредством обработки подходящей кислотой или подходящим ионообменным реагентом, а соли с основаниями получают посредством обработки подходящим основанием или подходящим ионообменным реагентом.

20 Соли соединений формулы I можно превращать традиционным способом в свободные соединения I, соли присоединения кислоты, например, посредством обработки подходящим основным соединением или подходящим ионообменным реагентом, а соли с основаниями, например, посредством обработки подходящей кислотой или
25 подходящим ионообменным реагентом.

30 Соли соединений формулы I можно преобразовывать известным *per se* способом в другие соли соединений формулы I, соли присоединения кислот, например, в другие соли присоединения кислот, например, посредством обработки соли неорганической кислоты, например гидрохлорида, подходящей солью металла и кислоты, такой как соль натрия, бария или серебра, например ацетатом серебра, в подходящем растворителе, в котором неорганическая соль, которая образуется, например, хлорид серебра, является нерастворимой и, таким образом, осаждается из реакционной смеси.

В зависимости от процедуры или условий реакции соединения формулы I, которые обладают солеобразующими свойствами, можно получать в свободной форме или в форме солей.

5 Соединения формулы I и, в соответствующих случаях, их таутомеры, в каждом случае в свободной форме или в форме соли, могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или в виде их смеси, например, в форме чистых изомеров, таких как антиподы и/или диастереомеры, или в виде смесей изомеров, таких как смеси энантиомеров, например рацематы, смесей диастереомеров или смесей рацематов в
10 зависимости от числа, абсолютной и относительной конфигурации асимметричных атомов углерода, которые находятся в молекуле, и/или в зависимости от конфигурации неароматических двойных связей, которые находятся в молекуле; при этом настоящее изобретение относится к чистым изомерам, а также ко всем возможным смесям изомеров, и его следует понимать в каждом случае выше и ниже в данном документе в
15 данном смысле, даже если стереохимические подробности не были упомянуты конкретно в каждом случае.

Смеси диастереоизомеров или смеси рацематов соединений формулы I, в свободной форме или в форме соли, которые могут быть получены в зависимости от того, какие
20 исходные материалы и процедуры были выбраны, могут быть разделены известным способом на чистые диастереомеры или рацематы на основе физико-химических различий компонентов, например, с помощью фракционной кристаллизации, дистилляции и/или хроматографии.

25 Смеси энантиомеров, такие как рацематы, которые можно получать аналогичным способом, можно разделять на оптические антиподы с помощью известных способов, например, с помощью перекристаллизации из оптически активного растворителя, с помощью хроматографии на хиральных адсорбентах, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) на ацетилцеллюлозе, с
30 помощью подходящих микроорганизмов, путем расщепления специфичными иммобилизованными ферментами, путем образования соединений включения, например, с применением хиральных краун-эфиров, где только один энантиомер участвует в образовании комплекса, или путем превращения в диастереомерные соли, например, путем проведения реакции рацемата основного конечного продукта с

оптически активной кислотой, такой как карбоновая кислота, например, камфорная, винная или яблочная кислота, или сульфоновая кислота, например камфорсульфоновая кислота, и разделения смеси диастереомеров, которая может быть получена таким образом, например, путем фракционной кристаллизации, основанной на их разной растворимости, с получением диастереомеров, из которых необходимый энантиомер может быть высвобожден под действием подходящих средств, например основных средств.

Чистые диастереомеры или энантиомеры можно получать согласно настоящему изобретению не только путем разделения подходящих смесей изомеров, но также с помощью общеизвестных способов диастереоселективного или энантиоселективного синтеза, например, посредством осуществления способа согласно настоящему изобретению с исходными веществами подходящей стереохимической конфигурации.

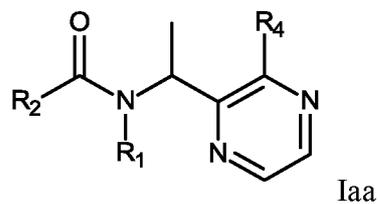
N-оксиды можно получать посредством проведения реакции соединения формулы I с подходящим окислителем, например аддуктом H_2O_2 /мочевина, в присутствии ангидрида кислоты, например, ангидрида трифторуксусной кислоты. Такие типы реакций окисления известны из литературы, например, из *J. Med. Chem.*, 32 (12), 2561-73, **1989** или WO 2000/15615.

Преимущественным является выделение или синтез в каждом случае биологически более эффективного изомера, например энантиомера или диастереомера, или смеси изомеров, например смеси энантиомеров или смеси диастереомеров, если отдельные компоненты характеризуются различной биологической активностью.

Соединения формулы I и, в соответствующих случаях, их таутомеры, в каждом случае в свободной форме или в форме соли, могут быть также получены, если необходимо, в форме гидратов и/или могут включать другие растворители, например, которые могли быть использованы для кристаллизации соединений, присутствующих в твердой форме.

Соединения формулы I согласно приведенным далее таблицам от A-1 до A-27 могут быть получены согласно способам, описанным выше. Следующие примеры

предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и показывают предпочтительные соединения формулы I в виде соединения формулы Iаа.



В таблице A-1 представлены 16 соединений от A-1.001 до A-1.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z. Например, A-1.002 представляет собой

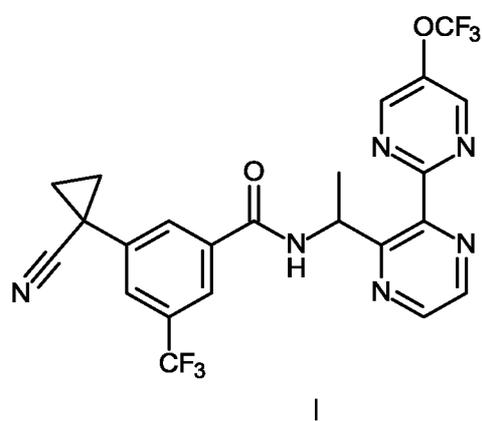


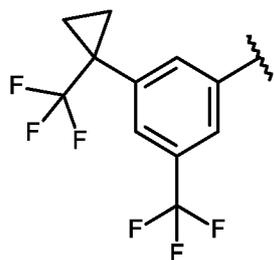
Таблица Z. Определения заместителей R₂.

Номер	R ₂	Номер	R ₂
1		8	
2		9	

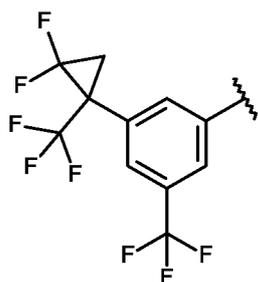
Номер

R₂

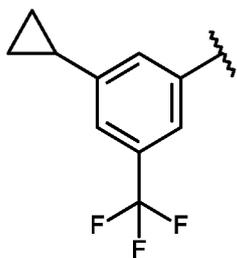
3



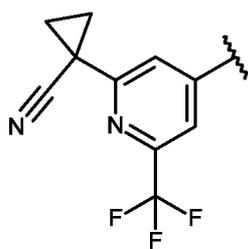
4



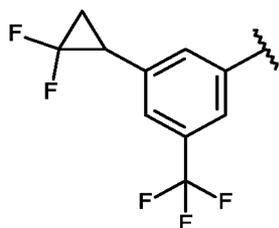
5



6



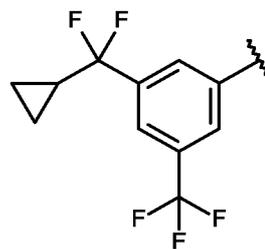
7



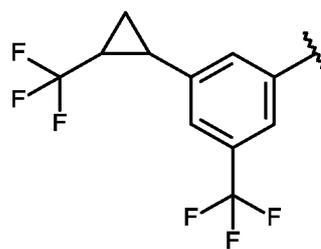
Номер

R₂

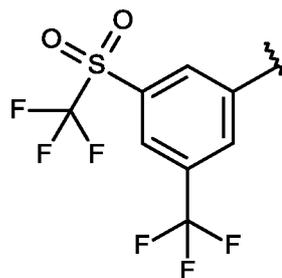
10



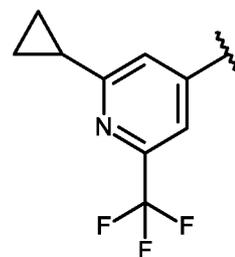
11



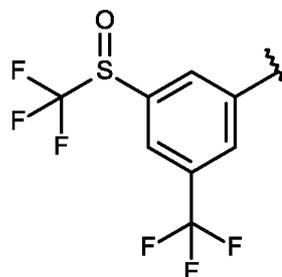
12



13



14



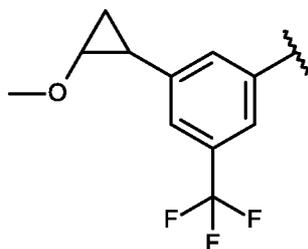
Номер

R₂

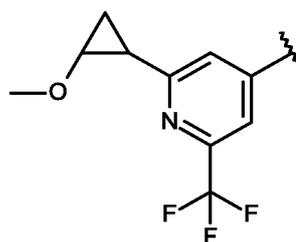
Номер

R₂

15



16



В таблице А-2 представлены 16 соединений от А-2.001 до А-2.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице А-3 представлены 16 соединений от А-3.001 до А-3.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-4 представлены 16 соединений от А-4.001 до А-4.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице А-5 представлены 16 соединений от А-5.001 до А-5.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

15 В таблице А-6 представлены 16 соединений от А-6.001 до А-6.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-7 представлены 16 соединений от А-7.001 до А-7.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице А-8 представлены 16 соединений от А-8.001 до А-8.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-9 представлены 16 соединений от А-9.001 до А-9.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25

В таблице А-10 представлены 16 соединений от А-10.001 до А-10.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице А-11 представлены 16 соединений от А-11.001 до А-11.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-12 представлены 16 соединений от А-12.001 до А-12.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице А-13 представлены 16 соединений от А-13.001 до А-13.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-14 представлены 16 соединений от А-14.001 до А-14.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

15 В таблице А-15 представлены 16 соединений от А-15.001 до А-15.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице А-16 представлены 16 соединений от А-16.001 до А-16.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-17 представлены 16 соединений от А-17.001 до А-17.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице А-18 представлены 16 соединений от А-18.001 до А-18.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-19 представлены 16 соединений от А-19.001 до А-19.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

30 В таблице А-20 представлены 16 соединений от А-20.001 до А-20.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-21 представлены 16 соединений от А-21.001 до А-21.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-СН₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице А-22 представлены 16 соединений от А-22.001 до А-22.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-СН₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиридил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-23 представлены 16 соединений от А-23.001 до А-23.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-СН₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице А-24 представлены 16 соединений от А-24.001 до А-24.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-СН₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

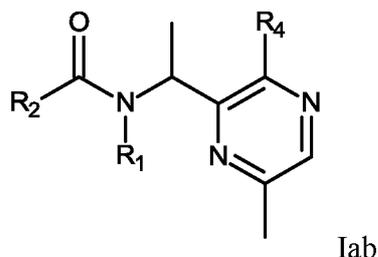
В таблице А-25 представлены 16 соединений от А-25.001 до А-25.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-СН₂-, R₄ представляет собой [5-(дифформетоксипиримидин-2-ил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице А-26 представлены 16 соединений от А-26.001 до А-26.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-СН₂-, R₄ представляет собой [5-(дифформетоксипиридил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице А-27 представлены 16 соединений от А-27.001 до А-27.016 формулы Iаа, где R₁ представляет собой циклопропил-СН₂-, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

Соединения формулы I согласно приведенным далее таблицам от В-1 до В-27 могут быть получены согласно способам, описанным выше. Следующие примеры

25 предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и показывают предпочтительные соединения формулы I в виде соединения формулы Iаb.



В таблице В-1 представлены 16 соединений от В-1.001 до В-1.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице В-2 представлены 16 соединений от В-2.001 до В-2.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-3 представлены 16 соединений от В-3.001 до В-3.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице В-4 представлены 16 соединений от В-4.001 до В-4.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-5 представлены 16 соединений от В-5.001 до В-5.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-6 представлены 16 соединений от В-6.001 до В-6.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице В-7 представлены 16 соединений от В-7.001 до В-7.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-8 представлены 16 соединений от В-8.001 до В-8.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице В-9 представлены 16 соединений от В-9.001 до В-9.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-10 представлены 16 соединений от В-10.001 до В-10.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

30 В таблице В-11 представлены 16 соединений от В-11.001 до В-11.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-12 представлены 16 соединений от В-12.001 до В-12.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице В-13 представлены 16 соединений от В-13.001 до В-13.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-14 представлены 16 соединений от В-14.001 до В-14.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице В-15 представлены 16 соединений от В-15.001 до В-15.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

15 В таблице В-16 представлены 16 соединений от В-16.001 до В-16.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-17 представлены 16 соединений от В-17.001 до В-17.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице В-18 представлены 16 соединений от В-18.001 до В-18.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-19 представлены 16 соединений от В-19.001 до В-19.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице В-20 представлены 16 соединений от В-20.001 до В-20.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

30 В таблице В-21 представлены 16 соединений от В-21.001 до В-21.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-22 представлены 16 соединений от В-22.001 до В-22.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-23 представлены 16 соединений от В-23.001 до В-23.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

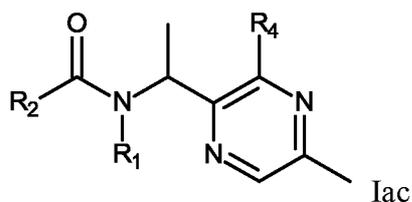
В таблице В-24 представлены 16 соединений от В-24.001 до В-24.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-25 представлены 16 соединений от В-25.001 до В-25.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-26 представлены 16 соединений от В-26.001 до В-26.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице В-27 представлены 16 соединений от В-27.001 до В-27.016 формулы Iab, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

Соединения формулы I согласно приведенным далее таблицам от С-1 до С-27 могут быть получены согласно способам, описанным выше. Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и показывают предпочтительные соединения формулы I в виде соединения формулы Iac.



В таблице С-1 представлены 16 соединений от С-1.001 до С-1.016 формулы Iac, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-2 представлены 16 соединений от С-2.001 до С-2.016 формулы Iac, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-3 представлены 16 соединений от С-3.001 до С-3.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице С-4 представлены 16 соединений от С-4.001 до С-4.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиридил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-5 представлены 16 соединений от С-5.001 до С-5.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице С-6 представлены 16 соединений от С-6.001 до С-6.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-7 представлены 16 соединений от С-7.001 до С-7.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметоксипиримидин-2-ил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-8 представлены 16 соединений от С-8.001 до С-8.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметоксипиридил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице С-9 представлены 16 соединений от С-9.001 до С-9.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-10 представлены 16 соединений от С-10.001 до С-10.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметоксипиримидин-2-ил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице С-11 представлены 16 соединений от С-11.001 до С-11.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметоксипиридил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-12 представлены 16 соединений от С-12.001 до С-12.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

30 В таблице С-13 представлены 16 соединений от С-13.001 до С-13.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиридил)] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-14 представлены 16 соединений от С-14.001 до С-14.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице С-15 представлены 16 соединений от С-15.001 до С-15.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-16 представлены 16 соединений от С-16.001 до С-16.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице С-17 представлены 16 соединений от С-17.001 до С-17.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

15 В таблице С-18 представлены 16 соединений от С-18.001 до С-18.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-19 представлены 16 соединений от С-19.001 до С-19.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице С-20 представлены 16 соединений от С-20.001 до С-20.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-21 представлены 16 соединений от С-21.001 до С-21.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице С-22 представлены 16 соединений от С-22.001 до С-22.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-23 представлены 16 соединений от С-23.001 до С-23.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

30 В таблице С-24 представлены 16 соединений от С-24.001 до С-24.016 формулы Iас, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-25 представлены 16 соединений от С-25.001 до С-25.016 формулы Iac, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-

(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-26 представлены 16 соединений от С-26.001 до С-26.016 формулы Iac, где

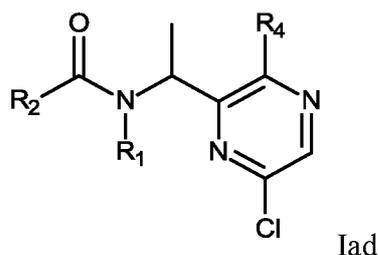
5 R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице С-27 представлены 16 соединений от С-27.001 до С-27.016 формулы Iac, где

R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10

Соединения формулы I согласно приведенным далее таблицам от D-1 до D-27 могут быть получены согласно способам, описанным выше. Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и показывают предпочтительные соединения формулы I в виде соединения формулы Iad.



15

В таблице D-1 представлены 16 соединений от D-1.001 до D-1.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-2 представлены 16 соединений от D-2.001 до D-2.016 формулы Iad, где R₁

20 представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-3 представлены 16 соединений от D-3.001 до D-3.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице D-4 представлены 16 соединений от D-4.001 до D-4.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксид-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-5 представлены 16 соединений от D-5.001 до D-5.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице D-6 представлены 16 соединений от D-6.001 до D-6.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-7 представлены 16 соединений от D-7.001 до D-7.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице D-8 представлены 16 соединений от D-8.001 до D-8.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

15 В таблице D-9 представлены 16 соединений от D-9.001 до D-9.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-10 представлены 16 соединений от D-10.001 до D-10.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице D-11 представлены 16 соединений от D-11.001 до D-11.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-12 представлены 16 соединений от D-12.001 до D-12.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице D-13 представлены 16 соединений от D-13.001 до D-13.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

30 В таблице D-14 представлены 16 соединений от D-14.001 до D-14.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-15 представлены 16 соединений от D-15.001 до D-15.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-16 представлены 16 соединений от D-16.001 до D-16.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице D-17 представлены 16 соединений от D-17.001 до D-17.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-18 представлены 16 соединений от D-18.001 до D-18.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице D-19 представлены 16 соединений от D-19.001 до D-19.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

15 В таблице D-20 представлены 16 соединений от D-20.001 до D-20.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-21 представлены 16 соединений от D-21.001 до D-21.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице D-22 представлены 16 соединений от D-22.001 до D-22.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-23 представлены 16 соединений от D-23.001 до D-23.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

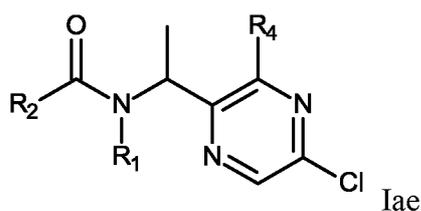
25 В таблице D-24 представлены 16 соединений от D-24.001 до D-24.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

30 В таблице D-25 представлены 16 соединений от D-25.001 до D-25.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-26 представлены 16 соединений от D-26.001 до D-26.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице D-27 представлены 16 соединений от D-27.001 до D-27.016 формулы Iad, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

- 5 Соединения формулы I согласно приведенным далее таблицам от D-1 до D-27 могут быть получены согласно способам, описанным выше. Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и показывают предпочтительные соединения формулы I в виде соединения формулы Iae.



- 10 В таблице E-1 представлены 16 соединений от E-1.001 до E-1.016 формулы Iae, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.
- В таблице E-2 представлены 16 соединений от E-2.001 до E-2.016 формулы Iae, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.
- 15 В таблице E-3 представлены 16 соединений от E-3.001 до E-3.016 формулы Iae, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.
- В таблице E-4 представлены 16 соединений от E-4.001 до E-4.016 формулы Iae, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.
- 20 В таблице E-5 представлены 16 соединений от E-5.001 до E-5.016 формулы Iae, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.
- 25 В таблице E-6 представлены 16 соединений от E-6.001 до E-6.016 формулы Iae, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.
- В таблице E-7 представлены 16 соединений от E-7.001 до E-7.016 формулы Iae, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.
- 30

В таблице E-8 представлены 16 соединений от E-8.001 до E-8.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

5 В таблице E-9 представлены 16 соединений от E-9.001 до E-9.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой H, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-10 представлены 16 соединений от E-10.001 до E-10.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице E-11 представлены 16 соединений от E-11.001 до E-11.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-12 представлены 16 соединений от E-12.001 до E-12.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

15 В таблице E-13 представлены 16 соединений от E-13.001 до E-13.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2-дифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

20 В таблице E-14 представлены 16 соединений от E-14.001 до E-14.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-15 представлены 16 соединений от E-15.001 до E-15.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице E-16 представлены 16 соединений от E-16.001 до E-16.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-17 представлены 16 соединений от E-17.001 до E-17.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

30 В таблице E-18 представлены 16 соединений от E-18.001 до E-18.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой CH₃, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил) и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-19 представлены 16 соединений от E-19.001 до E-19.016 формулы Iaе, где R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-

(трифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-20 представлены 16 соединений от E-20.001 до E-20.016 формулы Iaе, где

5 R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(трифторметокси)-2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-21 представлены 16 соединений от E-21.001 до E-21.016 формулы Iaе, где

R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-

дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

10 В таблице E-22 представлены 16 соединений от E-22.001 до E-22.016 формулы Iaе, где

R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2-

дифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-23 представлены 16 соединений от E-23.001 до E-23.016 формулы Iaе, где

R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-

15 трифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-24 представлены 16 соединений от E-24.001 до E-24.016 формулы Iaе, где

R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(2,2,2-

трифторэтоксипиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-25 представлены 16 соединений от E-25.001 до E-25.016 формулы Iaе, где

20 R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-

(дифторметокси)пиримидин-2-ил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

В таблице E-26 представлены 16 соединений от E-26.001 до E-26.016 формулы Iaе, где

R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой [5-(дифторметокси)-

2-пиридил] и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

25 В таблице E-27 представлены 16 соединений от E-27.001 до E-27.016 формулы Iaе, где

R₁ представляет собой циклопропил-CH₂-, R₄ представляет собой (5-циано-2-пиридил)

и R₂ является таким, как определено в таблице Z.

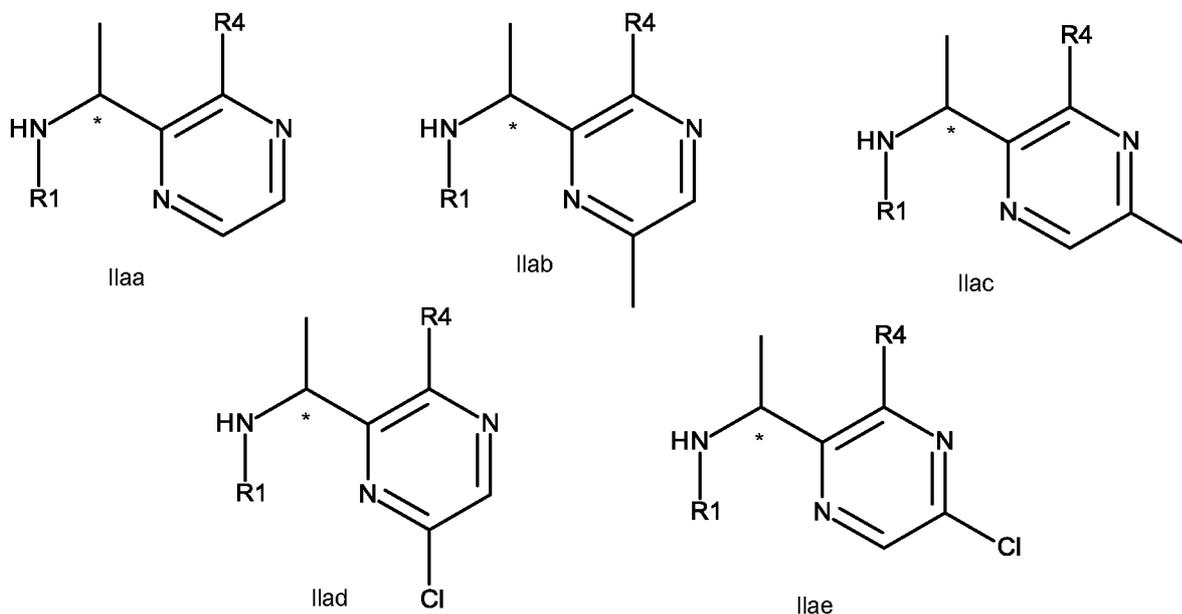
Также представлены определенные промежуточные соединения амина формул от Шаа

30 до Шае, некоторые из которых являются новыми, где R₁ и R₄ (соответствующие кольцу, содержащему R_{4a} и A₂ в формуле I) являются такими, как определено в первом аспекте.

Стереогенный центр обозначен звездочкой в структурах, представленных ниже; и,

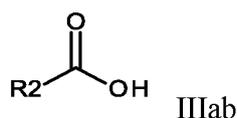
соответственно, в настоящем изобретении представлены как рацематы, так и отдельные

энантимеры; особенно предпочтительным является энантиомер, имеющий такую же пространственную группировку в стереогенном центре, как изображено в формуле I'a.



- 5 Конкретные примеры соединений формул от Паа до Пае представляют собой соединения, где R_1 и R_4 являются такими, как определено в таблицах А-1 – А27.

Конкретные примеры соединения формулы IIIab представляют собой соединения, где R_2 (соответствующий кольцу, содержащему R_{2a} , A_1 и R_{2b}) является таким, как
10 определено в таблице Z.



Также представлены соединения формул III, VI, XV, XVa, XLII, XLIII, XLVI, XLVII, XLIX, L, LI, LII, LIII, LIV, LV, LVa, LVc, LVI, LIX, LX и LXI, где в соответствующих
15 случаях заместители R_1 , A_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{5a} , R_{5b} и R_4 (соответствующие кольцу, содержащему R_{4a} и A_2), являются такими, как определено в любой из строк в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и E-1 – E-27. Особенно
20 предпочтительным энантиомером соединений формул III, VI, XV, XVa, XLII, XLIII, XLVI, XLVII, XLIX, L, LI, LII, LIII, LIV, LV, LVa, LVc, LVI, LIX, LX и LXI в соответствующих случаях является энантиомер, имеющий такую же пространственную группировку в стереогенном центре, как изображено в формуле I'a.

В настоящем изобретении также представлено

- 5

● соединение формулы II, где A_2 , R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы II;
- 10

● соединение формул Паа, Паб, Пас, Пад и Пае, где R_1 является таким, как определено в формуле I, и R_4 представляет собой циклическую группу, содержащую A_2 и заместитель R_{4a} в формуле I, где A_2 и R_{4a} являются такими, как определено в формуле I; соответственно, предпочтительные варианты осуществления R_1 , A_2 и R_{4a} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления R_1 , A_2 и R_{4a} для любого из соединений формул Паа, Паб, Пас, Пад и Пае;

15
- соединение формулы III, где A_1 , R_{2a} и R_{2b} являются такими, как определено для формулы I; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_1 , R_{2a} и R_{2b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_1 , R_{2a} и R_{2b} для соединения формулы III;

20
- соединение формулы VI, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы VI;

25
- соединение формулы XV, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы XV;

30
- соединение формулы XVa, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы XVa;

- соединение формулы XLII, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и Z_3 представляет собой NPhth или NBoc₂; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы XLII;
- соединение формулы XLIII, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы XLIII;
- соединение формулы XLVI, где A_2 и R_3 являются такими, как определено для формулы I, и Z_{4a} представляет собой R_{4a} , галоген или NH_2 ; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 и R_{4a} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 и R_{4a} для соединения формулы XLVI;
- соединение формулы XLVII, где A_2 и R_3 являются такими, как определено для формулы I, и Z_{4a} представляет собой R_{4a} , галоген или NH_2 ; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 и R_{4a} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 и R_{4a} для соединения формулы XLVII;
- соединение формулы XLIX, где A_2 и R_3 являются такими, как определено для формулы I, Z_{4a} представляет собой R_{4a} , галоген или NH_2 , и Z_{5a} и Z_{5b} независимо друг от друга выбраны из R_{5a} , R_{5b} , галогена, NH_2 и OH ; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы XLIX;
- соединение формулы L, где A_2 и R_3 являются такими, как определено для формулы I, и Z_{5a} и Z_{5b} независимо друг от друга выбраны из R_{5a} , R_{5b} , галогена, NH_2 и OH ; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы L;
- соединение формулы LI, где A_2 , R_3 и R_{4a} являются такими, как определено для формулы I, и Z_{5a} и Z_{5b} независимо друг от друга выбраны из R_{5a} , R_{5b} , галогена, NH_2 и OH ; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 ,

R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LI;

- соединение формулы LII, где A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LII;
- соединение формулы LIII, где A_2 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и Z_{4a} представляет собой R_{4a} , галоген или NH_2 ; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LIII;
- соединение формулы LIV, где A_2 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и Z_{4a} представляет собой R_{4a} , галоген или NH_2 ; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LIV;
- соединение формулы LV, где R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и X_{07} представляет собой уходящую группу, например, хлор, бром, йод; соответственно, предпочтительные варианты осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LV;
- соединение формулы LVa, где R_1 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и X_{07} представляет собой уходящую группу, например, хлор, бром, йод; соответственно, предпочтительные варианты осуществления R_1 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления R_1 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LVa;
- соединение формулы LVc, где R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и X_{05} представляет собой уходящую группу, например, хлор, бром, йод, арисульфонат, алкилсульфонат или трифторметансульфонат; соответственно, предпочтительные варианты осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LVc;

- 5

● соединение формулы LVI, где A_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_1 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и X_{07} представляет собой уходящую группу, например, хлор, бром, йод; соответственно, предпочтительные варианты осуществления A_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_1 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления A_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_1 , R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LVI;
- 10

● соединение формулы LIX, где R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, Z_3 представляет собой NPhth или NBoc₂, и X_{05} представляет собой уходящую группу, например, хлор, бром, йод, арисульфонат, алкилсульфонат или трифторметансульфонат; соответственно, предпочтительные варианты осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LIX;
- 15

● соединение формулы LX, где R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и X_{05} представляет собой уходящую группу, например, хлор, бром, йод, арисульфонат, алкилсульфонат или трифторметансульфонат; соответственно, предпочтительные варианты осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LX; и
- 20

● соединение формулы LXI, где R_3 , R_{5a} и R_{5b} являются такими, как определено для формулы I, и X_{05} представляет собой уходящую группу, например, хлор, бром, йод, арисульфонат, алкилсульфонат или трифторметансульфонат; соответственно, предпочтительные варианты осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы I являются также предпочтительными вариантами осуществления R_3 , R_{5a} и R_{5b} для соединения формулы LXI.

25

Соединения формулы I согласно настоящему изобретению представляют собой активные ингредиенты, имеющие важное значение в области контроля вредителей для предупреждения и/или лечения даже при низких нормах применения, которые

30

обладают весьма подходящим биоцидным спектром и хорошо переносятся теплокровными видами, рыбами и растениями. Активные ингредиенты согласно настоящему изобретению воздействуют на все или отдельные стадии развития животных-вредителей, таких как насекомые или представители отряда Acarina, с нормальной чувствительностью, а также с устойчивостью. Инсектицидная или

акарицидная активность активных ингредиентов согласно настоящему изобретению может проявляться непосредственно, т. е. в уничтожении вредителей, которое происходит либо немедленно, либо по прошествии некоторого времени, например во время линьки, или опосредованно, например, в виде уменьшения числа откладываемых яиц и/или степени вылупления.

Примерами вышеупомянутых животных-вредителей являются:

из отряда *Acarina*, например,

Acalitus spp, Aculus spp, Acaricalus spp, Aceria spp, Acarus siro, Amblyomma spp., Argas spp., Woophilus spp., Brevipalpus spp., Bryobia spp, Calipitimerus spp., Chorioptes spp., Dermanyssus gallinae, Dermatophagoides spp, Eotetranychus spp, Eriophyes spp., Hemitarsonemus spp, Hyalomma spp., Ixodes spp., Olygonychus spp, Ornithodoros spp., Polyphagotarsonne latus, Panonychus spp., Phyllocoptruta oleivora, Phytionemus spp, Polyphagotarsonemus spp, Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Steneotarsonemus spp, Tarsonemus spp. и Tetranychus spp.;

из отряда *Anoplura*, например,

Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Pemphigus spp. и Phylloxera spp.;

из отряда *Coleoptera*, например,

Agriotes spp., Amphimallon majale, Anomala orientalis, Anthonomus spp., Aphodius spp, Astylus atromaculatus, Ataenius spp, Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis, Cerotoma spp, Conoderus spp, Cosmopolites spp., Cotinis nitida, Curculio spp., Cyclocephala spp, Dermestes spp., Diabrotica spp., Diloboderus abderus, Epilachna spp., Eremnus spp., Heteronychus arator, Hypothenemus hampei, Lagria vilosa, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus spp., Liogenys spp, Maecolaspis spp, Maladera castanea, Megascelis spp, Meligethes aeneus, Melolontha spp., Myochrous armatus, Oryzaephilus spp., Otiorhynchus spp., Phyllophaga spp, Phlyctinus spp., Popillia spp., Psylliodes spp., Rhyssomatus aubtilis, Rhizopertha spp., Scarabeidae, Sitophilus spp., Sitotroga spp., Somaticus spp, Sphenophorus spp, Sternechus subsignatus, Tenebrio spp., Tribolium spp. и Trogoderma spp.;

из отряда *Diptera*, например,

Aedes spp., Anopheles spp, Antherigona soccata, Bactrocea oleae, Bibio hortulanus, Bradysia spp, Calliphora erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp., Culex spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Delia spp, Drosophila melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp., Geomyza tripunctata, Glossina spp., Hypoderma spp., Hypobosca spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp., Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit, Pegomyia

hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis spp, Rivelia quadrifasciata, Scatella spp, Sciara spp.,
Stomoxys spp., Tabanus spp., Tannia spp. и Tipula spp.;

из отряда *Hemiptera*, например,

- Acanthocoris scabrator, Acrosternum spp, Adelphocoris lineolatus, Aleurodes spp.,
5 Amblypelta nitida, Bathycoelia thalassina, Blissus spp, Cimex spp., Clavigralla
tomentosicollis, Creontiades spp, Distantiella theobroma, Dichelops furcatus, Dysdercus spp.,
Edessa spp, Euchistus spp., Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha halys,
Horcias nobilellus, Leptocorisa spp., Lygus spp, Margarodes spp, Murgantia histrionic,
Neomegalotomus spp, Nesidiocoris tenuis, Nezara spp., Nysius simulans, Oebalus insularis,
10 Piesma spp., Piezodorus spp, Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scaptocoris castanea,
Scotinophara spp. , Thyanta spp , Triatoma spp., Vatiga illudens;
Acyrtosium pisum, Adalges spp, Agalliana ensigera, Agonoscena targionii, Aleurodicus spp,
Aleurocanthus spp, Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes brassicae,
Amarasca biguttula, Amritodus atkinsoni, Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus
15 spp., Aulacorthum solani, Bactericera cockerelli, Bemisia spp, Brachycaudus spp,
Brevicoryne brassicae, Cacopsylla spp, Cavariella aegopodii Scop., Ceroplaster spp.,
Chrysomphalus aonidium, Chrysomphalus dictyospermi, Cicadella spp, Cofana spectra,
Cryptomyzus spp, Cicadulina spp, Coccus hesperidum, Dalbulus maidis, Dialeurodes spp,
Diaphorina citri, Diuraphis noxia, Dysaphis spp, Empoasca spp., Eriosoma larigerum,
20 Erythroneura spp., Gascardia spp., Glycaspis brimblecombei, Hyadaphis pseudobrassicae,
Hyalopterus spp, Hyperomyzus pallidus, Idioscopus clypealis, Jacobiasca lybica, Laodelphax
spp., Lecanium corni, Lepidosaphes spp., Lopaphis erysimi, Lyogenys maidis, Macrosiphum
spp., Mahanarva spp, Metcalfa pruinosa, Metopolophium dirhodum, Myndus crudus, Myzus
spp., Neotoxoptera sp, Nephrotettix spp., Nilaparvata spp., Nippolachnus piri Mats, Odonaspis
25 ruthae, Oregma lanigera Zehnter, Parabemisia myricae, Paratrioza cockerelli, Parlatoria spp.,
Pemphigus spp., Peregrinus maidis, Perkinsiella spp, Phorodon humuli, Phylloxera spp,
Planococcus spp., Pseudaulacaspis spp., Pseudococcus spp., Pseudatomoscelis seriatus, Psylla
spp., Pulvinaria aethiopica, Quadraspidiotus spp., Quesada gigas, Recilia dorsalis,
Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus spp., Schizaphis spp., Sitobion spp.,
30 Sogatella furcifera, Spissistilus festinus, Tarophagus Proserpina, Toxoptera spp, Trialeurodes
spp, Tridiscus sporoboli, Trionymus spp, Trioza erytrae , Unaspis citri, Zyginia flammigera,
Zyginidia scutellaris;

из отряда *Hymenoptera*, например,

Acromyrmex, Arge spp, Atta spp., Cephus spp., Diprion spp., Diprionidae, Gilpinia polytoma, Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Neodiprion spp., Pogonomyrmex spp, Slenopsis invicta, Solenopsis spp. и Vespa spp.;

из отряда *Isoptera*, например,

- 5 Coptotermes spp, Cornitermes cumulans, Incisitermes spp, Macrotermes spp, Mastotermes spp, Microtermes spp, Reticulitermes spp.; Solenopsis geminate

из отряда *Lepidoptera*, например,

- Acleris spp., Adoxophyes spp., Aegeria spp., Agrotis spp., Alabama argillaceae, Amylois spp., Anticarsia gemmatilis, Archips spp., Argyresthia spp, Argyrotaenia spp., Autographa spp., Bucculatrix thurberiella, Busseola fusca, Cadra cautella, Carposina nipponensis, Chilo spp., Choristoneura spp., Chrysoteuchia topiaria, Clysia ambiguella, Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Cochyliis spp., Coleophora spp., Colias lesbia, Cosmophila flava, Crambus spp, Crocidolomia binotalis, Cryptophlebia leucotreta, Cydalima perspectalis, Cydia spp., Diaphania perspectalis, Diatraea spp., Diparopsis castanea, Earias spp., Elasmopalpus lignosellus, Eldana saccharina, Ephestia spp., Epinotia spp, Estigmene acrea, Etiella zinckinella, Eucosma spp., Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Euxoa spp., Feltia jaculiferia, Grapholita spp., Hedyia nubiferana, Heliothis spp., Hellula undalis, Herpetogramma spp, Hyphantria cunea, Keiferia lycopersicella, Lasmopalpus lignosellus, Leucoptera scitella, Lithocollethis spp., Lobesia botrana, Loxostege bifidalis, Lymantria spp., Lyonetia spp., Malacosoma spp., Mamestra brassicae, Manduca sexta, Mythimna spp, Noctua spp, Operophtera spp., Orniodes indica, Ostrinia nubilalis, Pammene spp., Pandemis spp., Panolis flammea, Papaipema nebris, Pectinophora gossypiella, Perileucoptera coffeella, Pseudaletia unipuncta, Phthorimaea operculella, Pieris rapae, Pieris spp., Plutella xylostella, Prays spp., Pseudoplusia spp, Rachiplusia nu, Richia albicosta, Scirpophaga spp., Sesamia spp., Sparganothis spp., Spodoptera spp., Sylepta derogate, Synanthedon spp., Thaumetopoea spp., Tortrix spp., Trichoplusia ni, Tuta absoluta и Yponomeuta spp.;

из отряда *Mallophaga*, например,

Damalinea spp. и Trichodectes spp.;

из отряда *Orthoptera*, например,

- 30 Blatta spp., Blattella spp., Gryllotalpa spp., Leucophaea maderae, Locusta spp., Neocurtilla hexadactyla, Periplaneta spp. , Scapteriscus spp. и Schistocerca spp.;

из отряда *Psocoptera*, например,

Liposcelis spp.;

из отряда *Siphonaptera*, например,

Ceratophyllus spp., *Ctenocephalides* spp. и *Xenopsylla cheopis*;

из отряда *Thysanoptera*, например,

Calliothrips phaseoli, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp, *Hercinothrips* spp., *Parthenothrips* spp, *Scirtothrips aurantii*, *Sericothrips variabilis*, *Taeniothrips* spp., *Thrips* spp;

5 из отряда *Thysanura*, например, *Lepisma saccharina*.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение может также относиться к способу контроля повреждения растения и его частей паразитирующими на растении

нематодами (эндопаразитическими, полуэндопаразитическими и эктопаразитическими

10 нематодами), в частности, паразитирующими на растении нематодами, такими как

галловые нематоды, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*,

Meloidogyne arenaria и другие виды *Meloidogyne*; цистообразующие нематоды,

Globodera rostochiensis и другие виды *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*,

Heterodera schachtii, *Heterodera trifolii* и другие виды *Heterodera*; галловые нематоды

15 семян, виды *Anguina*; стеблевые и листовые нематоды, виды *Aphelenchoides*; жалящие

нематоды, *Belonolaimus longicaudatus* и другие виды *Belonolaimus*; нематоды хвойных,

Bursaphelenchus xylophilus и другие виды *Bursaphelenchus*; кольцевые нематоды, виды

Criconema, виды *Criconemella*, виды *Criconemoides*, виды *Mesocriconema*; стеблевые и

луковичные нематоды, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* и другие виды

20 *Ditylenchus*; шилоносые нематоды, виды *Dolichodorus*; спиральные нематоды,

Helicotylenchus multicinctus и другие виды *Helicotylenchus*; оболочковые и

оболочкоподобные нематоды, виды *Hemicycliophora* и виды *Hemicriconemoides*; виды

Hirshmanniella; ланцетоподобные нематоды, виды *Hoploaimus*; ложные галловые

нематоды, виды *Nacobbus*; игольчатые нематоды, *Longidorus elongatus* и другие виды

25 *Longidorus*; короткотельные нематоды, виды *Pratylenchus*; ранящие нематоды,

Pratylenchus neglectus, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus*

goodeyi и другие виды *Pratylenchus*; роющие нематоды, *Radopholus similis* и другие

виды *Radopholus*; почковидные нематоды, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* и

другие виды *Rotylenchus*; виды *Scutellonema*; короткие корневые нематоды, *Trichodorus*

30 *primitivus* и другие виды *Trichodorus*, виды *Paratrichodorus*; карликовые нематоды,

Tylenchorhynchus claytoni, *Tylenchorhynchus dubius* и другие виды *Tylenchorhynchus*;

нематоды цитрусовых, виды *Tylenchulus*; кинжаловидные нематоды, виды *Xiphinema*; а

также другие паразитирующие на растениях виды нематод, такие как *Subanguina* spp.,

Hypsoperine spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp. и *Quinisulcius* spp.

Соединения по настоящему изобретению также могут характеризоваться активностью в отношении моллюсков. Примеры которых включают, например, Ampullariidae; Arion (A. ater, A. circumscriptus, A. hortensis, A. rufus); Bradybaenidae (Bradybaena fruticum);
 5 Cepaea (C. hortensis, C. Nemoralis); ochlodina; Deroceras (D. agrestis, D. empiricorum, D. laeve, D. reticulatum); Discus (D. rotundatus); Euomphalia; Galba (G. trunculata); Helicella (H. itala, H. obvia); Helicidae Helicigona arbustorum); Helicodiscus; Helix (H. aperta);
 Limax (L. cinereoniger, L. flavus, L. marginatus, L. maximus, L. tenellus); Lymnaea; Milax (M. gagates, M. marginatus, M. sowerbyi); Opeas; Pomacea (P. canaticulata); Vallonia и
 10 Zanitoides.

Активные ингредиенты согласно настоящему изобретению можно применять для контроля, т. е. сдерживания или уничтожения, вредителей вышеуказанного типа, которые встречаются, в частности, на растениях, особенно на полезных растениях и
 15 декоративных растениях в сельском хозяйстве, в садоводстве и в лесоводстве, или на органах таких растений, таких как плоды, цветки, листья, стебли, клубни или корни, и в некоторых случаях даже органы растений, которые образуются в более поздний момент времени, остаются защищенными от данных вредителей.

20 Подходящими целевыми сельскохозяйственными культурами являются, в частности, зерновые культуры, такие как пшеница, ячмень, рожь, овес, рис, маис или сорго; свекла, такая как сахарная свекла или кормовая свекла; плодовые культуры, например, семечковые, косточковые или ягодные культуры, такие как сорта яблони, груши, сливы, персика, миндаля, вишни или ягод, например, сорта земляники, малины или
 25 ежевики; бобовые культуры, такие как сорта бобов, чечевицы, гороха или сои; масличные культуры, такие как масличный рапс, горчица, сорта мака, маслины, подсолнечника, кокосовая пальма, клещевина, какао или сорта арахиса; бахчевые культуры, такие как сорта тыквы, огурца или дыни; волокнистые растения, такие как хлопчатник, лен, конопля или джут; цитрусовые, такие как сорта апельсина, лимона,
 30 грейпфрут или сорта мандарина; овощи, такие как шпинат, салат-латук, спаржа, сорта капусты, моркови, лука, томата, картофеля или болгарского перца; представители Lauraceae, такие как авокадо, Cinnamomum или камфорное дерево; а также табак, орехи, кофе, сорта баклажана, сахарный тростник, чай, перец, сорта культурного

винограда, хмеля, представители семейства Подорожниковые и каучуконосные растения.

5 Композиции и/или способы по настоящему изобретению также можно применять по отношению к любым декоративным и/или овощным культурам, в том числе цветам, кустарникам, широколиственным деревьям и вечнозеленым растениям.

10 Например, настоящее изобретение можно применять по отношению к любому из следующих видов декоративных растений: *Ageratum* spp., *Alonsoa* spp., *Anemone* spp., *Anisodonteia capsensis*, *Anthemis* spp., *Antirrhinum* spp., *Aster* spp., *Begonia* spp. (e.g. *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tubereux*), *Bougainvillea* spp., *Brachycome* spp., *Brassica* spp. (декоративный вид), *Calceolaria* spp., *Capsicum annuum*, *Catharanthus roseus*, *Canna* spp., *Centaurea* spp., *Chrysanthemum* spp., *Cineraria* spp. (*C. maritime*), *Coreopsis* spp., *Crassula coccinea*, *Cuphea ignea*, *Dahlia* spp., *Delphinium* spp., *Dicentra spectabilis*,
 15 *Dorotheantus* spp., *Eustoma grandiflorum*, *Forsythia* spp., *Fuchsia* spp., *Geranium gnaphalium*, *Gerbera* spp., *Gomphrena globosa*, *Heliotropium* spp., *Helianthus* spp., *Hibiscus* spp., *Hortensia* spp., *Hydrangea* spp., *Hypoestes phyllostachya*, *Impatiens* spp. (*I. Walleriana*), *Iresines* spp., *Kalanchoe* spp., *Lantana camara*, *Lavatera trimestris*, *Leonotis leonurus*, *Lilium* spp., *Mesembryanthemum* spp., *Mimulus* spp., *Monarda* spp., *Nemesia* spp.,
 20 *Tagetes* spp., *Dianthus* spp. (гвоздика), *Canna* spp., *Oxalis* spp., *Bellis* spp., *Pelargonium* spp. (*P. peltatum*, *P. Zonale*), *Viola* spp. (фиалка трехцветная), *Petunia* spp., *Phlox* spp., *Plecthranthus* spp., *Poinsettia* spp., *Parthenocissus* spp. (*P. quinquefolia*, *P. tricuspidata*), *Primula* spp., *Ranunculus* spp., *Rhododendron* spp., *Rosa* spp. (роза), *Rudbeckia* spp., *Saintpaulia* spp., *Salvia* spp., *Scaevola aemola*, *Schizanthus wisetonensis*, *Sedum* spp.,
 25 *Solanum* spp., *Surfinia* spp., *Tagetes* spp., *Nicotinia* spp., *Verbena* spp., *Zinnia* spp. и другие растения для оформления цветника.

30 Например, настоящее изобретение можно применять по отношению к любому из следующих видов овощных культур: *Allium* spp. (*A. sativum*, *A. cepa*, *A. oschaninii*, *A. Porrum*, *A. ascalonicum*, *A. fistulosum*), *Anthriscus cerefolium*, *Apium graveolus*, *Asparagus officinalis*, *Beta vulgaris*, *Brassica* spp. (*B. Oleracea*, *B. Pekinensis*, *B. rapa*), *Capsicum annuum*, *Cicer arietinum*, *Cichorium endivia*, *Cichorium* spp. (*C. intybus*, *C. endivia*), *Citrillus lanatus*, *Cucumis* spp. (*C. sativus*, *C. melo*), *Cucurbita* spp. (*C. pepo*, *C. maxima*), *Cyanara* spp. (*C. scolymus*, *C. cardunculus*), *Daucus carota*, *Foeniculum vulgare*, *Hypericum*

spp., *Lactuca sativa*, *Lycopersicon* spp. (*L. esculentum*, *L. lycopersicum*), *Mentha* spp.,
Ocimum basilicum, *Petroselinum crispum*, *Phaseolus* spp. (*P. vulgaris*, *P. coccineus*), *Pisum*
sativum, *Raphanus sativus*, *Rheum rhaponticum*, *Rosemarinus* spp., *Salvia* spp., *Scorzonera*
hispanica, *Solanum melongena*, *Spinacea oleracea*, *Valerianella* spp. (*V. locusta*, *V.*
 5 *eriocarpa*) и *Vicia faba*.

Предпочтительные виды декоративных растений включают сенполию, *Begonia*, *Dahlia*,
Gerbera, *Hydrangea*, *Verbena*, *Rosa*, *Kalanchoe*, *Poinsettia*, *Aster*, *Centaurea*, *Coreopsis*,
 10 *Delphinium*, *Monarda*, *Phlox*, *Rudbeckia*, *Sedum*, *Petunia*, *Viola*, *Impatiens*, *Geranium*,
Chrysanthemum, *Ranunculus*, *Fuchsia*, *Salvia*, *Hortensia*, розмарин, шалфей, зверобой,
 мяту, сладкий перец, томат и огурец.

Активные ингредиенты согласно настоящему изобретению особенно подходят для
 контроля *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*, *Myzus persicae*, *Plutella*
 15 *xylostella* и *Spodoptera littoralis* на хлопчатнике, овощных культурах, маисе, рисе и сое.
 Кроме того, активные ингредиенты согласно настоящему изобретению особенно
 подходят для контроля *Mamestra* (предпочтительно на овощных культурах), *Cydia*
pomonella (предпочтительно на сортах яблони), *Empoasca* (предпочтительно на
 овощных культурах, виноградниках), *Leptinotarsa* (предпочтительно на сортах
 20 картофеля) и *Chilo suppressalis* (предпочтительно на рисе).

Соединения формулы I являются особенно подходящими для контроля

- вредителя из отряда Hemiptera, например, одного или нескольких из видов
 25 *Bemisia tabaci*, *Aphis craccivora*, *Myzus persicae*, *Rhopalosiphum Padi*, *Nilaparvata*
lugens и *Euschistus heros* (предпочтительно на овощных культурах, сое и
 сахарном тростнике);
- вредителя из отряда Lepidoptera, например, одного или нескольких из видов
 30 *Spodoptera littoralis*, *Spodoptera frugiperda*, *Plutella xylostella*, *Cnaphalocrocis*
medinalis, *Cydia pomonella*, *Chrysodeixis includens*, *Chilo suppressalis*,
Elasmopalpus lignosellus, *Pseudoplusia includens* и *Tuta absoluta* (предпочтительно
 на овощных культурах и кукурузе);
- вредителя из отряда Thysanoptera, например, из семейства Thripidae, например,
 одного или нескольких из видов *Thrips tabaci* и *Frankliniella occidentalis*
 (предпочтительно на овощных культурах); и

- почвенных вредителей (например, из отряда Coleoptera), например, видов *Diabrotica balteata*, *Agriotes* spp. и *Leptinotarsa decemlineata* (предпочтительно на овощных культурах и кукурузе).

5 Термин "сельскохозяйственные культуры" следует понимать как включающий также культурные растения, которые были трансформированы с помощью методик с применением рекомбинантных ДНК таким образом, что они приобрели способность к синтезу одного или нескольких токсинов избирательного действия, таких как известные, например, у продуцирующих токсины бактерий, в частности, бактерий рода
10 *Bacillus*.

Токсины, которые могут экспрессироваться такими трансгенными растениями, включают, например, инсектицидные белки, например инсектицидные белки из *Bacillus cereus* или *Bacillus popilliae*; или инсектицидные белки из *Bacillus thuringiensis*, такие как δ -эндотоксины, например, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 или Cry9C, или вегетативные инсектицидные белки (Vip), например, Vip1, Vip2, Vip3 или Vip3A; или инсектицидные белки бактерий, колонизирующих нематод, например, *Photorhabdus* spp. или *Xenorhabdus* spp., таких как *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; токсины, продуцируемые животными, такие как токсины скорпионов, токсины паукообразных, токсины ос и другие специфические нейротоксины насекомых; токсины, продуцируемые грибами, такие как токсины *Streptomyces*, растительные лектины, такие как лектины гороха, лектины ячменя или лектины подснежника; агглютинины; ингибиторы протеиназы, такие как ингибиторы трипсина, ингибиторы сериновой протеазы, пататин, цистатин, ингибиторы папаина;
20 белки, инактивирующие рибосому (RIP), такие как рицин, RIP кукурузы, абрин, люффин, сапорин или бриодин; ферменты метаболизма стероидов, такие как 3-гидроксистероидоксидаза, экидстероид-UDP-гликозилтрансфераза, холестериноксидазы, ингибиторы экидзона, HMG-COA-редуктаза, блокаторы ионных каналов, такие как блокаторы натриевых или кальциевых каналов, эстераза
25 ювенильного гормона, рецепторы диуретических гормонов, стильбенсинтаза, дибензилсинтаза, хитиназы и глюканазы.
30

В контексте настоящего изобретения под δ -эндотоксинами, например Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 или Cry9C, или вегетативными

инсектицидными белками (Vip), например Vip1, Vip2, Vip3 или Vip3A, следует понимать явным образом также гибридные токсины, усеченные токсины и модифицированные токсины. Гибридные токсины получают рекомбинантным способом за счет новой комбинации различных доменов таких белков (см., например, WO 02/15701). Известны усеченные токсины, например усеченный Cry1Ab. В случае модифицированных токсинов замены одна или несколько аминокислот токсина, встречающегося в природе. При таких аминокислотных заменах в токсин предпочтительно вводятся не присутствующие в природном токсине последовательности, распознаваемые протеазами, так, например, в случае Cry3A055 в токсин Cry3A вводится последовательность, распознаваемая катепсином G (см. WO 03/018810).

Примеры таких токсинов или трансгенных растений, способных синтезировать такие токсины, раскрыты, например, в EP-A-0374753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0427529, EP-A-451878 и WO 03/052073.

Способы получения таких трансгенных растений в целом известны специалисту в данной области техники и описаны, например, в публикациях, упомянутых выше. Дезоксирибонуклеиновые кислоты CryI-типа и их получение известны, например, из WO 95/34656, EP-A-0367474, EP-A-0401979 и WO 90/13651.

Токсин, содержащийся в трансгенных растениях, придает растениям толерантность в отношении вредных насекомых. Такие насекомые могут принадлежать к любой таксономической группе насекомых, но особенно часто встречаются среди жуков (Coleoptera), двукрылых насекомых (Diptera) и мотыльков (Lepidoptera).

Известны трансгенные растения, содержащие один или несколько генов, которые кодируют устойчивость к насекомым и экспрессируют один или несколько токсинов, и некоторые из них являются коммерчески доступными. Примерами таких растений являются: YieldGard® (сорт маиса, экспрессирующий токсин Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (сорт маиса, экспрессирующий токсин Cry3Bb1); YieldGard Plus® (сорт маиса, экспрессирующий токсин Cry1Ab и Cry3Bb1); Starlink® (сорт маиса, экспрессирующий токсин Cry9C); Herculex I® (сорт маиса, экспрессирующий токсин Cry1Fa2 и фермент фосфинотрицин-N-ацетилтрансферазу (PAT) с обеспечением

толерантности к гербициду глюфосинату аммония); NuCOTN 33B® (сорт хлопчатника, экспрессирующий токсин Cry1Ac); Bollgard I® (сорт хлопчатника, экспрессирующий токсин Cry1Ac); Bollgard II® (сорт хлопчатника, экспрессирующий токсин Cry1Ac и Cry2Ab); VipCot® (сорт хлопчатника, экспрессирующий токсин Vip3A и Cry1Ab);
 5 NewLeaf® (сорт картофеля, экспрессирующий токсин Cry3A); NatureGard® Agrisure® GT Advantage (GA21 с признаком толерантности к глифосату), Agrisure® CB Advantage (Bt11 с признаком устойчивости к кукурузному мотыльку (CB)) и Protecta®.

10
 10 Дополнительные примерами таких трансгенных сельскохозяйственных культур являются следующие.

1. **Маис Bt11** от Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 Сен-Совер, Франция, регистрационный номер C/FR/96/05/10. Генетически модифицированный *Zea mays*, которому придали устойчивость к поражению кукурузным мотыльком (*Ostrinia nubilalis* и *Sesamia nonagrioides*) за счет трансгенной экспрессии усеченного токсина
 15 Cry1Ab. Маис Bt11 также трансгенным образом экспрессирует фермент ПАТ с обеспечением толерантности к гербициду глюфосинату аммония.

2. **Маис Bt176** от Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 Сен-Совер, Франция, регистрационный номер C/FR/96/05/10. Генетически модифицированный *Zea mays*, которому придали устойчивость к поражению кукурузным мотыльком (*Ostrinia nubilalis* и *Sesamia nonagrioides*) за счет трансгенной экспрессии токсина Cry1Ab. Маис
 20 Bt176 также трансгенным образом экспрессирует фермент ПАТ с обеспечением толерантности к гербициду глюфосинату аммония.

3. **Маис MIR604** от Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 Сен-Совер, Франция, регистрационный номер C/FR/96/05/10. Маис, которому придали
 25 устойчивость к насекомым за счет трансгенной экспрессии модифицированного токсина Cry3A. Данный токсин представляет собой Cry3A055, модифицированный путем вставки последовательности, распознаваемой протеазой катепсином G. Получение таких трансгенных растений маиса описано в WO 03/018810.

4. **Маис MON 863** от Monsanto Europe S.A. 270-272 Авеню-Де-Тервюрен, В-1150 Брюссель, Бельгия, регистрационный номер C/DE/02/9. MON 863 экспрессирует токсин
 30 Cry3Bb1 и характеризуется устойчивостью к определенным насекомым из отряда Coleoptera.

5. **Хлопчатник IPC 531** от Monsanto Europe S.A. 270-272 Авеню-Де-Тервюрен, В-1150 Брюссель, Бельгия, регистрационный номер C/ES/96/02.

6. **Маис 1507** от Pioneer Overseas Corporation, Авеню-Тедеско, 7 В-1160 Брюссель, Бельгия, регистрационный номер С/NL/00/10. Маис, генетически модифицированный для экспрессии белка Cry1F, предназначенного для обеспечения устойчивости к определенным насекомым из отряда Lepidoptera, и белка PAT, предназначенного для обеспечения толерантности к гербициду глюфосинату аммония.
7. **Маис NK603 × MON 810** от Monsanto Europe S.A. 270-272 Авеню-Де-Тервюрен, В-1150 Брюссель, Бельгия, регистрационный номер С/GB/02/М3/03. Состоит из гибридных сортов маиса, полученных традиционной селекцией при скрещивании генетически модифицированных сортов NK603 и MON 810. Маис NK603 × MON 810 трангенным образом экспрессирует белок CP4 EPSPS, полученный из штамма CP4 *Agrobacterium sp.*, который обеспечивает толерантность к гербициду Roundup® (содержит глифосат), а также токсин Cry1Ab, полученный из *Bacillus thuringiensis* подвид *kurstaki*, который обеспечивает толерантность к определенным представителям отряда Lepidoptera, включая кукурузного мотылька.
- Трансгенные сельскохозяйственные культуры устойчивых к насекомым растений также описаны в отчете BATS (Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Базель, Швейцария) (<http://bats.ch>) за 2003 год.
- Термин "сельскохозяйственные культуры" следует понимать как включающий также культурные растения, которые были трансформированы с помощью методик с применением рекомбинантных ДНК таким образом, что они приобрели способность к синтезу антипатогенных веществ избирательного действия, таких как, например, так называемые "связанные с патогенозом белки" (PRP, см., например, EP-A-0392225). Примеры таких антипатогенных веществ и трансгенных растений, способных синтезировать такие антипатогенные вещества, известны, например, из EP-A-0392225, WO 95/33818 и EP-A-0353191. Способы получения таких трансгенных растений общеизвестны специалисту в данной области и описаны, например, в публикациях, упомянутых выше.
- Сельскохозяйственные культуры также могут быть модифицированы для обеспечения повышенной устойчивости к грибковым (например, Fusarium, Anthracnose или Phytophthora), бактериальным (например, Pseudomonas) или вирусным (например, вирус скручивания листьев картофеля, вирус пятнистой бронзовости томата, вирус мозаики огурца) патогенам.

Сельскохозяйственные культуры также включают культуры, характеризующиеся повышенной устойчивостью к нематодам, таким как соевая цистообразующая нематода.

5

Сельскохозяйственные культуры, которые имеют толерантность по отношению к абиотическому стрессу, включают культуры, которые характеризуются повышенной толерантностью по отношению к засухе, высокому содержанию соли, высокой температуре, холоду, заморозкам или световому излучению, например, благодаря экспрессии NF-YB или других белков, известных в данной области техники.

10

Антипатогенные вещества, которые могут экспрессироваться такими трансгенными растениями, включают, например, блокаторы ионных каналов, такие как блокаторы натриевых и кальциевых каналов, например, вирусные токсины KP1, KP4 или KP6; стильбенсинтазы; бибензилсинтазы; хитиназы; глюканазы; так называемые "связанные с патогенезом белки" (PRP; см., например, EP-A-0392225); антипатогенные вещества, вырабатываемые микроорганизмами, например, пептидные антибиотики или гетероциклические антибиотики (см., например, WO 95/33818) или белковые или полипептидные факторы, вовлеченные в защиту растения от патогенов (так называемые "гены устойчивости к заболеваниям растений", описанные в WO 03/000906).

15

20

Дополнительными областями применения композиций согласно настоящему изобретению являются защита хранящихся товаров и складских помещений и защита сырьевых материалов, таких как древесина, ткани, покрытия для пола или строительные материалы, а также применение в области санитарии, в частности защиты человека, домашних животных и продуктивного скота от вредителей упомянутого типа.

25

30

В настоящем изобретении предусмотрено соединение по первому аспекту для применения в терапии. В настоящем изобретении предусмотрено соединение по первому аспекту для применения в контроле паразитов у животного или на нем. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено соединение по первому аспекту для применения в контроле эктопаразитов на животном. В настоящем изобретении

дополнительно предусмотрено соединение по первому аспекту для применения в предупреждении и/или лечении заболеваний, передаваемых эктопаразитами.

5 В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения по первому аспекту для изготовления лекарственного препарата для контроля паразитов у животного или на нем. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение соединения по первому аспекту для изготовления лекарственного препарата для контроля эктопаразитов на животном. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение соединения по первому аспекту для изготовления
10 лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболеваний, передаваемых эктопаразитами.

В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения по первому аспекту для контроля паразитов у животного или на нем. В настоящем изобретении
15 дополнительно предусмотрено применение соединения по первому аспекту для контроля эктопаразитов на животном.

Термин "осуществление контроля", применяемый в контексте паразитов у животного или на нем, относится к уменьшению количества вредителей, устранению вредителей
20 или паразитов и/или предупреждению дальнейшего повреждения вредителями или заражения паразитами.

Термин "обработка", применяемый в контексте паразитов у животного или на нем, относится к сдерживанию, замедлению, остановке или обращению прогрессирования
25 или тяжести наблюдаемого симптома или заболевания.

Термин "предупреждение", применяемый в контексте паразитов у животного или на нем, относится к недопущению развития симптома или заболевания у животного.

Термин "животное", применяемый в контексте паразитов у животного или на нем,
30 может относиться к млекопитающему и животному, отличному от млекопитающих, такому как птица или рыба. В случае млекопитающего, оно может представлять собой человека или млекопитающее, отличное от человека. Млекопитающие, отличные от человека, включают без ограничения сельскохозяйственных животных и домашних животных. Сельскохозяйственные животные включают без ограничения крупный

рогатый скот, верблюдовых, свиней, овец, коз и лошадей. Домашние животные включают без ограничения собак, кошек и кроликов.

"Паразитом" является вредитель, который живет внутри животного-хозяина или на нем и получает питательные вещества за счет животного-хозяина. "Эндопаразит" является паразитом, который живет внутри животного-хозяина. "Эктопаразит" является паразитом, который живет на животном-хозяине. Эктопаразиты включают без ограничения клещей, насекомых и ракообразных (например, морскую вошь). Подкласс Acari (или Acarina) включает клещей и микроскопических клещей. Клещи включают без ограничения представителей следующих родов: *Rhipicephalus*, например, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* и *Rhipicephalus sanguineus*; *Amblyomma*; *Dermacentor*; *Haemaphysalis*; *Hyalomma*; *Ixodes*; *Rhipicephalus*; *Margaropus*; *Argas*; *Otobius* и *Ornithodoros*. Микроскопические клещи включают без ограничения представителей следующих родов: *Chorioptes*, например *Chorioptes bovis*; *Psoroptes*, например *Psoroptes ovis*; *Cheyletiella*; *Dermanyssus*; например *Dermanyssus gallinae*; *Ornithonyssus*; *Demodex*, например *Demodex canis*; *Sarcoptes*, например *Sarcoptes scabiei*; и *Psorergates*. Насекомые включают без ограничения представителей отрядов: Siphonaptera, Diptera, Phthiraptera, Lepidoptera, Coleoptera и Homoptera. Представители отряда Siphonaptera включают без ограничения *Ctenocephalides felis* и *Ctenocephalides canis*. Представители отряда Diptera включают без ограничения *Musca spp.*; носоглоточного овода, например *Gasterophilus intestinalis* и *Oestrus ovis*; жалящих мух; слепней, например *Haematopota spp.* и *Tabanus spp.*; *Haematobia*, например, *Haematobia irritans*; *Stomoxys*; *Lucilia*; гнус и москитов. Представители класса Phthiraptera включают без ограничения, кровососущих вшей и пухоедов, например *Bovicola ovis* и *Bovicola bovis*.

Термин "эффективное количество", применяемый в контексте паразитов у животного или на нем, относится к количеству или дозе соединения по настоящему изобретению или его соли, которые, при однократном или многократном введении дозы животному, обеспечивают необходимый эффект у животного или на нем. Эффективное количество может легко определить врач-диагност, являющийся специалистом в данной области, путем применения известных методик и наблюдения за результатами, полученными при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества врач-диагност принимает во внимание целый ряд факторов, включая без ограничения: вид млекопитающего; его размер, возраст и общее состояние здоровья; паразита,

подлежащего контролю, и степень заражения; конкретное рассматриваемое заболевание или нарушение; степень или поражение, или тяжесть заболевания или нарушения; ответ индивидуума; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранную схему введения; применение сопутствующих лекарственных препаратов и другие соответствующие обстоятельства.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить животному любым путем, который приводит к необходимому эффекту, включая без ограничения местно, перорально, парентерально и подкожно. Местное введение является предпочтительным. Составы, подходящие для местного введения, включают, например, растворы, эмульсии и суспензии, и они могут находиться в форме препарата для растекания, препарата для точечного нанесения, препарата для распыления, препарата для применения в расколе для опрыскивания или окунания. В качестве альтернативы соединения по настоящему изобретению можно вводить с помощью ушной бирки или ошейника.

Солевые формы соединений по настоящему изобретению включают как фармацевтически приемлемые соли, так и приемлемые для ветеринарии соли, которые могут отличаться от агрохимически приемлемых солей. Фармацевтически и ветеринарно приемлемые соли и общепринятая методика их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs", *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., *et al.* "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); и Berge, S.M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977). Специалисту в области синтеза будет понятно, что соединения по настоящему изобретению легко превращать и можно выделять как соль, такую как гидрохлоридная соль, с использованием методик и условий, хорошо известных среднему специалисту в данной области техники. Кроме того, специалист в области синтеза будет понимать, что соединения по настоящему изобретению легко превращать и можно выделять в виде свободного основания из соответствующей соли.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ контроля вредителей (таких как комары и другие переносчики заболеваний; см. также

http://www.who.int/malaria/vector_control/irs/en/). В одном варианте осуществления

способ контроля вредителей включает применение композиций по настоящему

5 изобретению по отношению к целевым вредителям, по отношению к их месту обитания или по отношению к поверхности или субстрату путем нанесения кистью, нанесения валиком, опрыскивания, нанесения методом распределения или погружения. В качестве примера в способе по настоящему изобретению предполагается IRS-применение (опрыскивание пестицидами остаточного действия внутри помещений) по отношению

10 к поверхности, такой как поверхность стены, потолка или пола. В другом варианте осуществления предполагается применение таких композиций по отношению к субстрату, такому как нетканый или тканый материал в виде (или который может применяться в изготовлении) сетки, одежды, постельных принадлежностей, занавесок и палаток.

15

В одном варианте осуществления способ контроля таких вредителей включает применение пестицидно эффективного количества композиций по настоящему изобретению по отношению к целевым вредителям, по отношению к их месту обитания или по отношению к поверхности или субстрату, за счет чего обеспечивается

20 эффективный уровень активности пестицидов остаточного действия на поверхности или субстрате. Такое применение пестицидной композиции по настоящему изобретению можно осуществлять путем нанесения кистью, нанесения валиком,

опрыскивания, нанесения методом распределения или погружения. В качестве примера способ по настоящему изобретению предполагает IRS-применение по отношению к

25 поверхности, такой как поверхность стены, потолка или пола, для обеспечения эффективной активности пестицидов остаточного действия на поверхности. В другом

варианте осуществления предполагается применение таких композиций для контроля вредителей на субстрате, таком как тканый материал в виде (или который может

применяться в изготовлении) сетки, одежды, постельных принадлежностей, занавесок и

30 палаток, за счет остаточного действия.

Субстраты, включая подлежащие обработке нетканые материалы, тканые материалы

или сетку, могут быть изготовленными из натуральных волокон, таких как хлопок,

рафия, джут, лен, сизаль, мешковина или шерсть, или из синтетических волокон, таких

как полиамид, сложный полиэфир, полипропилен, полиакрилонитрил и т. п. Сложные полиэфиры являются особенно подходящими. Способы обработки тканей известны, например, из WO 2008/151984, WO 2003/034823, US 5631072, WO 2005/64072, WO2006/128870, EP 1724392, WO 2005113886 или WO 2007/090739.

5

Другими областями применения композиций согласно настоящему изобретению являются сфера применения для инъекции в деревья/обработки стволов всех декоративных деревьев, а также всех сортов плодовых и ореховых деревьев.

10 В сфере применения для инъекции в деревья/обработки стволов соединения согласно настоящему изобретению особенно подходят против насекомых-древоточцев из отряда *Lepidoptera*, упоминаемых выше, и из отряда *Coleoptera*, особенно против древоточцев, перечисленных в следующих таблицах А и В.

15 Таблица А. Примеры завезенных древоточцев, имеющих экономическое значение

Семейство	Вид	Хозяин или заражаемая культура
Buprestidae	<i>Agilus planipennis</i>	Ясень
Cerambycidae	<i>Anoplura glabripennis</i>	Лиственные породы
Scolytidae	<i>Xylosandrus crassiusculus</i>	Лиственные породы
	<i>X. mutilatus</i>	Лиственные породы
	<i>Tomicus piniperda</i>	Хвойные породы

Таблица В. Примеры местных древоточцев, имеющих экономическое значение

Семейство	Вид	Хозяин или заражаемая культура
Buprestidae	<i>Agilus anxius</i>	Береза
	<i>Agilus politus</i>	Ива, клен
	<i>Agilus sayi</i>	Восковница, сладкокорень
	<i>Agilus vittaticollis</i>	Яблоня, груша, клюква, ирга колосистая, боярышник
	<i>Chrysobothris femorata</i>	Яблоня, абрикос, бук, клен ясенелистный, вишня, каштан, смородина, вяз, боярышник, каркас, гикори, конский каштан, липа, клен, рябина, дуб, пекан, груша, персик, хурма, слива, тополь, айва, церцис, ирга колосистая, платан, грецкий орех, ива
	<i>Texania campestris</i>	Липа, бук, клен, дуб, платан, ива, тюльпанное дерево

Семейство	Вид	Хозяин или заражаемая культура
Cerambycidae	<i>Goes pulverulentus</i>	Бук, вяз, шпанка Нутгала, ива, дуб красильный, красный болотный дуб, дуб черный, платан
	<i>Goes tigrinus</i>	Дуб
	<i>Neoclytus acuminatus</i>	Ясень, гикори, дуб, грецкий орех, береза, бук, клен, хмелеграб восточный, кизил, хурма, церцис, остролист, каркас, робиния лжеакация, гледичия трехколючковая, тюльпанное дерево, каштан, маклюра оранжевая, сассафрас лекарственный, сирень, береза вишневая, груша, вишня, слива, персик, яблоня, вяз, липа, амбровое дерево
	<i>Neoptychodes trilineatus</i>	Инжир, ольха, шелковица, ива, каркас сетчатый
	<i>Oberea ocellata</i>	Сумах, яблоня, персик, слива, груша, смородина, ежевика
	<i>Oberea tripunctata</i>	Кизил, калина, вяз, оксидендрум древовидный, голубика, рододендрон, азалия, лавр, тополь, ива, шелковица
	<i>Oncideres cingulata</i>	Гикори, пекан, хурма, вяз, оксидендрум древовидный, липа, гледичия трехколючковая, кизил, эвкалипт, дуб, каркас, клен, плодовые деревья
	<i>Saperda calcarata</i>	Тополь
	<i>Strophiona nitens</i>	Каштан, дуб, гикори, грецкий орех, бук, клен
Scolytidae	<i>Corthylus columbianus</i>	Клен, дуб, тюльпанное дерево, бук, клен ясенелистный, платан, береза, липа, каштан, вяз
	<i>Dendroctonus frontalis</i>	Сосна
	<i>Dryocoetes betulae</i>	Береза, амбровое дерево, дикая вишня, бук, груша
	<i>Monarthrum fasciatum</i>	Дуб, клен, береза, каштан, амбровое дерево, эвкалипт скученный, тополь, гикори, мимоза, яблоня, персик, сосна
	<i>Phloeotribus liminaris</i>	Персик, вишня, слива, черешня, вяз, шелковица,

Семейство	Вид	Хозяин или заражаемая культура
		рябина
	<i>Pseudopityophthorus pruinus</i>	Дуб, бук американский, черешня, слива узколистная, каштан, клен, гикори, граб, хмелеграб
Sesiidae	<i>Paranthrene simulans</i>	Дуб, каштан американский
	<i>Sannina uroceriformis</i>	Хурма
	<i>Synanthedon exitiosa</i>	Персик, слива, нектарин, вишня, абрикос, миндаль, черешня
	<i>Synanthedon pictipes</i>	Персик, слива, вишня, бук, черешня
	<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Нисса
	<i>Synanthedon scitula</i>	Кизил, пекан, гикори, дуб, каштан, бук, береза, черешня, вяз, рябина, калина, ива, яблоня, мушмула японская, пузыреплодник, восковница
	<i>Vitacea polistiformis</i>	Виноград

Настоящее изобретение также можно применять для контроля любых насекомых-вредителей, которые могут присутствовать в газонной траве, в том числе, например, жуков, гусениц, огненных муравьев, червецов, двупарноногих многоножек, мокриц, 5 микроскопических клещей, медведок, щитовок, мучнистых червецов, клещей, пенниц, южных земляных клопов и личинок хруща. Настоящее изобретение можно применять для контроля насекомых-вредителей на различных стадиях их жизненного цикла, в том числе на стадии яиц, личинок, нимф и взрослых особей.

10 В частности, настоящее изобретение можно применять для контроля насекомых-вредителей, которые питаются корнями газонной травы, в том числе личинок хруща (таких как *Cyclocephala spp.* (например, масковый хрущ, *C. lurida*), *Rhizotrogus spp.* (например, хрущ европейский, *R. majalis*), *Cotinus spp.* (например, хрущ блестящий 15 зеленый, *C. nitida*), *Popillia spp.* (например, хрущик японский, *P. japonica*), *Phyllophaga spp.* (например, майский/июньский хрущ), *Ataenius spp.* (например, черный корневого жука рода *Ataenius*, *A. spretulus*), *Maladera spp.* (например, хрущик азиатский садовый *M. castanea*) и *Tomarus spp.*), червецы (*Margarodes spp.*), медведки (темно-желтая, южная и короткокрылая; *Scapteriscus spp.*, *Gryllotalpa africana*) и личинок комаров-долгоножек (долгоножка болотная, *Tipula spp.*).

Настоящее изобретение также можно применять для контроля насекомых-вредителей газонной травы, которые обитают в солоmine, в том числе "походных червей" (таких как совка травяная *Spodoptera frugiperda* и совка луговая *Pseudaletia unipuncta*), гусениц озимой совки, долгоносики (*Sphenophorus spp.*, таких как *S. venatus verstitus* и *S. parvulus*) и луговых мотыльков (таких как *Crambus spp.* и тропические луговые мотыльки, *Herpetogramma phaeopteralis*).

Настоящее изобретение также можно применять для контроля насекомых-вредителей газонной травы, которые живут над землей и питаются листьями газонной травы, в том числе земляных клопов (таких как земляные клопы, *Blissus insularis*), клеща бермудской травы (*Eriophyes cynodontiensis*), мучнистого червеца родовой травы (*Antonina graminis*), пенницы двухполосой (*Prospapia bicincta*), цикадок, гусениц озимой совки (семейства *Noctuidae*) и тлей злаковых.

Настоящее изобретение также можно применять для контроля других вредителей газонной травы, таких как муравьи огненные импортные красные (*Solenopsis invicta*), которые создают муравейники на поверхности газона.

В области санитарии композиции согласно настоящему изобретению характеризуются активностью против эктопаразитов, таких как иксодовые клещи, аргазовые клещи, зудни чесоточные, краснотелковые клещи, мухи (жалящие и лижущие), личинки паразитических мух, вши, головные вши, пухоеды и блохи.

Примерами таких паразитов являются следующие.
Из отряда Anoplurida: *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.* и *Phtirus spp.*, *Solenopotes spp.*

Из отряда Mallophagida: *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*, *Lepikentron spp.*, *Damalina spp.*, *Trichodectes spp.* и *Felicola spp.*

Из отряда Diptera и подотрядов Nematocera и Brachycera, например, *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Culex spp.*, *Simulium spp.*, *Eusimulium spp.*, *Phlebotomus spp.*, *Lutzomyia spp.*, *Culicoides spp.*, *Chrysops spp.*, *Hybomitra spp.*, *Atylotus spp.*, *Tabanus spp.*,

Haematopota spp., Philipomyia spp., Braula spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Stomoxys spp., Haematobia spp., Morellia spp., Fannia spp., Glossina spp., Calliphora spp., Lucilia spp., Chrysomyia spp., Wohlfahrtia spp., Sarcophaga spp., Oestrus spp., Hypoderma spp., Gasterophilus spp., Hippobosca spp., Lipoptena spp. и Melophagus spp.

5

Из отряда Siphonapterida, например, Pulex spp., Ctenocephalides spp., Xenopsylla spp., Ceratophyllus spp.

10

Из отряда Heteropterida, например, Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp., Panstrongylus spp.

Из отряда Blattarida, например, Blatta orientalis, Periplaneta americana, Blattella germanica и Supella spp.

15 Из подкласса Acaria (Acarida) и отрядов Meta- и Mesostigmata, например, Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp., Ixodes spp., Amblyomma spp., Boophilus spp., Dermacentor spp., Haemophysalis spp., Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Dermanyssus spp., Raillietia spp., Pneumonyssus spp., Sternostoma spp. и Varroa spp.

20 Из отряда Actinedida (Prostigmata) и Acaridida (Astigmata), например, Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psorergates spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites spp. и Laminosioptes spp.

25

Композиции согласно настоящему изобретения также подходят для защиты от заражения насекомыми в случае материалов, таких как древесина, ткани, пластики, адгезивы, виды клея, краски, бумага и картон, кожа, покрытия для пола и строительные материалы.

30

Композиции по настоящему изобретению можно применять, например, против следующих вредителей: жуков, таких как Hylotrupes bajulus, Chlorophorus pilosis, Anobium punctatum, Xestobium rufovillosum, Ptilinuspecticornis, Dendrobium pertinex, Ernobius mollis, Priobium carpini, Lyctus brunneus, Lyctus africanus, Lyctus planicollis,

Lyctus linearis, Lyctus pubescens, Trogoxylon aequale, Minthesrugicollis, Xyleborus spec., Tryptodendron spec., Apatе monachus, Bostrychus capucins, Heterobostrychus brunneus, Sinoxylon spec. и Dinoderus minutus, а также перепончатокрылых насекомых, таких как Sirex juvencus, Urocerus gigas, Urocerus gigas taignus и Urocerus augur, и термитов, таких как Kaloterme flavicollis, Cryptoterme brevis, Heteroterme indicola, Reticuliterme flavipes, Reticuliterme santonensis, Reticuliterme lucifugus, Mastoterme darwiniensis, Zootermopsis nevadensis и Coptoterme formosanus, и щетинохвосток, таких как Lepisma saccharina. Соединения формул I и I'a или их соли являются особенно подходящими для контроля одного или нескольких вредителей, выбранных из семейства: Noctuidae, Plutellidae, Chrysomelidae, Thripidae, Pentatomidae, Tortricidae, Delphacidae, Aphididae, Noctuidae, Crambidae, Meloidogynidae и Heteroderidae. В предпочтительном варианте осуществления каждого аспекта соединение TX (где сокращение "TX" означает "одно соединение, выбранное из соединений, определенных в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и E-1 – E-27, а также в таблице Р") осуществляет контроль одного или нескольких вредителей, выбранных из семейства: Noctuidae, Plutellidae, Chrysomelidae, Thripidae, Pentatomidae, Tortricidae, Delphacidae, Aphididae, Noctuidae, Crambidae, Meloidogynidae и Heteroderidae.

Соединения формул I и I'a или их соли являются особенно подходящими для контроля одного или нескольких вредителей, выбранных из рода: *Spodoptera spp*, *Plutella spp*, *Frankliniella spp*, *Thrips spp*, *Euschistus spp*, *Cydia spp*, *Nilaparvata spp*, *Myzus spp*, *Aphis spp*, *Diabrotica spp*, *Rhopalosiphum spp*, *Pseudoplusia spp* и *Chilo spp*. В предпочтительном варианте осуществления каждого аспекта соединение TX (где сокращение "TX" означает "одно соединение, выбранное из соединений, определенных в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и E-1 – E-27, а также в таблице Р") осуществляет контроль одного или нескольких вредителей, выбранных из рода: *Spodoptera spp*, *Plutella spp*, *Frankliniella spp*, *Thrips spp*, *Euschistus spp*, *Cydia spp*, *Nilaparvata spp*, *Myzus spp*, *Aphis spp*, *Diabrotica spp*, *Rhopalosiphum spp*, *Pseudoplusia spp* и *Chilo spp*.

Соединения формул I и I'a или их соли являются особенно подходящими для контроля одного или нескольких из *Spodoptera littoralis*, *Plutella xylostella*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*, *Cydia pomonella*, *Nilaparvata lugens*, *Myzus*

persicae, *Chrysodeixis includens*, *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum padi* и *Chilo suppressalis*.

В предпочтительном варианте осуществления каждого аспекта соединение ТХ (где
5 сокращение "ТХ" означает "одно соединение, выбранное из соединений, определенных
в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и Е-1 – Е-27, а также в
таблице Р") осуществляет контроль одного или нескольких из *Spodoptera littoralis*,
Plutella xylostella, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*, *Cydia*
pomonella, *Nilaparvata lugens*, *Myzus persicae*, *Chrysodeixis includens*, *Aphis craccivora*,
10 *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum padi* и *Chilo suppressalis*, таких как *Spodoptera*
littoralis + ТХ, *Plutella xylostella* + ТХ; *Frankliniella occidentalis* + ТХ, *Thrips tabaci* + ТХ,
Euschistus heros + ТХ, *Cydia pomonella* + ТХ, *Nilaparvata lugens* + ТХ, *Myzus persicae* +
ТХ, *Chrysodeixis includens* + ТХ, *Aphis craccivora* + ТХ, *Diabrotica balteata* + ТХ,
Rhopalosiphum Padi + ТХ и *Chilo suppressalis* + ТХ.

15 В одном варианте осуществления каждого аспекта одно соединение, выбранное из
соединений, определенных в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и
Е-1 – Е-27, а также в таблице Р, является подходящим для контроля *Spodoptera*
littoralis, *Plutella xylostella*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*,
20 *Cydia pomonella*, *Nilaparvata lugens*, *Myzus persicae*, *Chrysodeixis includens*, *Aphis*
craccivora, *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum padi* и *Chilo suppressalis* на культурах
хлопчатника, овощных растений, маиса, зерновых культур, риса и сои.

В одном варианте осуществления одно соединение, выбранное из соединений,
25 определенных в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и Е-1 – Е-27, а
также в таблице Р, является подходящим для контроля *Mamestra* (предпочтительно на
овощных культурах), *Cydia pomonella* (предпочтительно на сортах яблони), *Empoasca*
(предпочтительно на овощных культурах, виноградниках), *Leptinotarsa*
(предпочтительно на сортах картофеля) и *Chilo suppressalis* (предпочтительно на рисе).

30 Соединения согласно настоящему изобретению могут обладать любым числом
преимуществ, включая, среди прочего, преимущественные уровни биологической
активности для защиты растений от насекомых или превосходные свойства для
применения в качестве агрохимических активных ингредиентов (например, более

высокая биологическая активность, преимущественный спектр активности, благоприятный профиль безопасности (против нецелевых организмов, обитающих на почве и в ней (таких как рыбы, птицы и пчелы), улучшенные физико-химические свойства или повышенная биоразлагаемость). В частности, неожиданно было обнаружено, что определенные соединения формулы I могут демонстрировать благоприятный профиль безопасности в отношении нецелевых членистоногих, в частности опылителей, таких как медоносные пчелы, одиночные пчелы и шмели. Наиболее конкретно, *Apis mellifera*.

10 Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в качестве пестицидных средств в немодифицированной форме, но обычно их составляют в композиции различными способами с применением вспомогательных веществ для составления, таких как носители, растворители и поверхностно-активные вещества. Составы могут быть представлены в различных физических формах, например, в форме
15 распыляемых порошков, гелей, смачиваемых порошков, диспергируемых в воде гранул, диспергируемых в воде таблеток, шипучих драже, эмульгируемых концентратов, концентратов микроэмульсий, эмульсий типа "масло в воде", масляных текучих составов, водных дисперсий, масляных дисперсий, суспензий, капсульных суспензий, эмульгируемых гранул, растворимых жидкостей, водорастворимых
20 концентратов (с водой или смешиваемым с водой органическим растворителем в качестве носителя), пропитанных полимерных пленок или в других формах, известных, например, из Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, United Nations, First Edition, Second Revision (2010). Такие составы можно либо применять непосредственно, либо разбавлять перед применением. Разбавления
25 можно осуществлять, например, с помощью воды, жидких удобрений, питательных микроэлементов, биологических организмов, масла или растворителей.

Составы можно получать, например, путем смешивания активного ингредиента со вспомогательными веществами для составления с получением композиций в форме
30 тонкодисперсных твердых веществ, гранул, растворов, дисперсий или эмульсий. Активные ингредиенты также можно составлять с другими вспомогательными веществами, например, тонкодисперсными твердыми веществами, минеральными маслами, маслами растительного или животного происхождения, модифицированными

маслами растительного или животного происхождения, органическими растворителями, водой, поверхностно-активными веществами или их комбинациями.

Активные ингредиенты также могут содержаться в очень мелких микрокапсулах.

- 5 Микрокапсулы содержат активные ингредиенты в пористом носителе. Это обеспечивает возможность высвобождения активных ингредиентов в окружающую среду в регулируемых количествах (например, медленного высвобождения). Микрокапсулы обычно имеют диаметр от 0,1 до 500 микрон. Они содержат активные ингредиенты в количестве от приблизительно 25 до 95% по весу от веса капсулы.
- 10 Активные ингредиенты могут находиться в форме монолитного твердого вещества, в форме мелких частиц в твердой или жидкой дисперсии или в форме подходящего раствора. Инкапсулирующие мембраны могут содержать, например, природные и синтетические каучуки, целлюлозу, сополимеры стирола и бутадиена, полиакрилонитрил, полиакрилат, сложные полиэфиры, полиамиды, полимочевины,
- 15 полиуретан или химически модифицированные полимеры и ксантаты крахмала или другие полимеры, которые известны специалисту в данной области техники. В качестве альтернативы можно получать очень мелкие микрокапсулы, в которых активный ингредиент содержится в виде мелкодисперсных частиц в твердой матрице основного вещества, однако микрокапсулы сами по себе не инкапсулированы.
- 20
- Вспомогательные вещества для составления, которые подходят для получения композиций согласно настоящему изобретению, известны *per se*. В качестве жидких носителей можно применять воду, толуол, ксилол, петролейный эфир, растительные масла, ацетон, метилэтилкетон, циклогексанон, ангидриды кислот, ацетонитрил,
- 25 ацетофенон, амилацетат, 2-бутанон, бутиленкарбонат, хлорбензол, циклогексан, циклогексанол, алкиловые эфиры уксусной кислоты, диацетоновый спирт, 1,2-дихлорпропан, диэтаноламин, п-диэтилбензол, диэтиленгликоль, абиетат диэтиленгликоля, диэтиленгликольбутиловый эфир, диэтиленгликольэтиловый эфир, диэтиленгликольметиловый эфир, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, 1,4-
- 30 диоксан, дипропиленгликоль, дипропиленгликольметиловый эфир, дибензоат дипропиленгликоля, дипрокситол, алкилпирролидон, этилацетат, 2-этилгексанол, этиленкарбонат, 1,1,1-трихлорэтан, 2-гептанон, альфа-пинен, d-лимонен, этиллактат, этиленгликоль, этиленгликольбутиловый эфир, этиленгликольметиловый эфир, гамма-бутиролактон, глицерин, ацетат глицерина, диацетат глицерина, триацетат глицерина,

- гексадекан, гексиленгликоль, изоамилацетат, изоборнилацетат, изооктан, изофорон, изопропилбензол, изопропилмирилат, молочную кислоту, лауриламид, мезитилоксид, метоксипропанол, метилизоамилкетон, метилизобутилкетон, метиллаурат, метилоктаноат, метилолеат, метиленхлорид, м-ксилол, *n*-гексан, *n*-октиламин,
- 5 октадекановую кислоту, октиламинацетат, олеиновую кислоту, олеиламин, о-ксилол, фенол, полиэтиленгликоль, пропионовую кислоту, пропиллактат, пропиленкарбонат, пропиленгликоль, пропиленгликольметилловый эфир, *p*-ксилол, толуол, триэтилфосфат, триэтиленгликоль, ксилолсульфовую кислоту, парафин, минеральное масло, трихлорэтилен, перхлорэтилен, этилацетат, амилацетат, бутилацетат,
- 10 пропиленгликольметилловый эфир, диэтиленгликольметилловый эфир, метанол, этанол, изопропанол и высокомолекулярные спирты, такие как амиловый спирт, тетрагидрофуруриловый спирт, гексанол, октанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон и т. п.
- 15 Подходящими твердыми носителями являются, например, тальк, диоксид титана, пирофиллитовая глина, диоксид кремния, аттапульгитовая глина, кизельгур, известняк, карбонат кальция, бентонит, кальциевый монтмориллонит, шелуха семян хлопчатника, пшеничная мука, соевая мука, пемза, древесная мука, измельченная скорлупа грецких орехов, лигнин и подобные вещества.
- 20 Большое количество поверхностно-активных веществ можно успешно использовать как в твердых, так и в жидких составах, особенно в тех составах, которые можно разбавлять носителем перед применением. Поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, неионогенными или полимерными, и их можно
- 25 применять в качестве эмульгаторов, смачивающих средств или суспендирующих средств или для других целей. Типичные поверхностно-активные вещества включают, например, соли алкилсульфатов, такие как лаурилсульфат диэтаноламмония; соли алкиларилсульфонатов, такие как додецилбензолсульфонат кальция; продукты присоединения алкилфенола/алкиленоксида, такие как этилоксилат нонилфенола;
- 30 продукты присоединения спирта/алкиленоксида, такие как этоксилат тридецилового спирта; мыла, такие как стеарат натрия; соли алкилнафталинсульфонатов, такие как дибутилнафталинсульфонат натрия; сложные диалкиловые эфиры сульфосукцинатных солей, такие как ди(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия; сложные эфиры сорбита, такие как сорбитолеат; четвертичные амины, такие как хлорид

лаурилтриметиламмония, сложные полиэтиленгликолевые эфиры жирных кислот, такие как стеарат полиэтиленгликоля; блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида и соли моно- и диалкилфосфатных сложных эфиров; а также дополнительные вещества, описанные, например, в McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey (1981).

Дополнительные вспомогательные вещества, которые можно использовать в пестицидных составах, включают ингибиторы кристаллизации, модификаторы вязкости, суспендирующие средства, красители, антиоксиданты, вспенивающие средства, поглотители света, вспомогательные средства для смешивания, противовспениватели, комплексообразующие средства, нейтрализующие или рН-модифицирующие вещества и буферы, ингибиторы коррозии, отдушки, смачивающие средства, усилители поглощения, питательные микроэлементы, пластификаторы, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, диспергирующие вещества, загустители, антифризы, микробициды, а также жидкие и твердые удобрения.

Композиции согласно настоящему изобретению могут включать добавку, содержащую масло растительного или животного происхождения, минеральное масло, сложные алкиловые эфиры таких масел или смеси таких масел и производные масел. Количество масляной добавки в композиции согласно настоящему изобретению обычно составляет от 0,01 до 10% в пересчете на смесь, подлежащую применению. Например, масляную добавку можно добавлять в резервуар опрыскивателя в необходимой концентрации после приготовления смеси для опрыскивания. Предпочтительные масляные добавки содержат минеральные масла или масло растительного происхождения, например, рапсовое масло, оливковое масло или подсолнечное масло, эмульгированное растительное масло, сложные алкиловые эфиры масел растительного происхождения, например метиловые производные, или масло животного происхождения, такое как рыбий жир или говяжий жир. Предпочтительные масляные добавки содержат сложные алкиловые эфиры C_8 - C_{22} жирных кислот, в частности, метиловые производные C_{12} - C_{18} жирных кислот, например, сложные метиловые эфиры лауриновой кислоты, пальмитиновой кислоты и олеиновой кислоты (метиллаурат, метилпальмитат и метилолеат соответственно). Многие производные масел известны из Compendium of Herbicide Adjuvants, 10th Edition, Southern Illinois University, 2010.

Композиции по настоящему изобретению, как правило, содержат от 0,1 до 99% по весу, в частности от 0,1 до 95% по весу соединений по настоящему изобретению и от 1 до 99,9% по весу вспомогательного вещества для составления, которое предпочтительно включает от 0 до 25% по весу поверхностно-активного вещества. Поскольку коммерческие продукты предпочтительно могут быть составлены в виде концентратов, то конечный потребитель обычно будет использовать разбавленные составы.

Нормы применения варьируются в широких пределах и зависят от свойств почвы, способа применения, культурного растения, вредителя, подлежащего контролю, преобладающих климатических условий и других факторов, определяемых способом применения, временем применения и целевой сельскохозяйственной культурой. В качестве общей рекомендации, соединения можно применять при норме от 1 до 2000 л/га, в частности от 10 до 1000 л/га.

Предпочтительные составы могут характеризоваться следующими композициями (вес. %).

Эмульгируемые концентраты:

активный ингредиент:	1-95%, предпочтительно 60-90%;
поверхностно-активное вещество:	1-30%, предпочтительно 5-20%;
жидкий носитель:	1-80%, предпочтительно 1-35%.

Пылевидные препараты:

активный ингредиент:	0,1-10%, предпочтительно 0,1-5%;
твердый носитель:	99,9-90%, предпочтительно 99,9-99%.

Суспензионные концентраты:

активный ингредиент:	5-75%, предпочтительно 10-50%;
вода:	94-24%, предпочтительно 88-30%;
поверхностно-активное вещество:	1-40%, предпочтительно 2-30%.

Смачиваемые порошки:

активный ингредиент:	0,5-90%, предпочтительно 1-80%;
поверхностно-активное вещество:	0,5-20%, предпочтительно 1-15%;

твердый носитель: 5-95%, предпочтительно 15-90%.

Гранулы:

активный ингредиент: 0,1-30%, предпочтительно 0,1-15%;

5 твердый носитель: 9,5-70%, предпочтительно 97-85%.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение.

<u>Смачиваемые порошки</u>	a)	b)	c)
активные ингредиенты	25 %	50 %	75 %
лигносульфонат натрия	5 %	5 %	-
лаурилсульфат натрия	3 %	-	5 %
диизобутилнафталинсульфонат натрия	-	6 %	10 %
фенолполиэтиленгликолевый эфир (7-8 моль этиленоксида)	-	2 %	-
высокодисперсная кремниевая кислота	5 %	10 %	10 %
Каолин	62 %	27 %	-

10 Комбинацию тщательно смешивают со вспомогательными веществами и смесь тщательно измельчают в подходящей мельнице с получением смачиваемых порошков, которые можно разбавлять водой с получением суспензий с необходимой концентрацией.

<u>Порошки для сухой обработки семян</u>	a)	b)	c)
активные ингредиенты	25 %	50 %	75 %
легкое минеральное масло	5 %	5 %	5 %
высокодисперсная кремниевая кислота	5 %	5 %	-
Каолин	65 %	40 %	-
Тальк	-		20 %

15 Комбинацию тщательно смешивают со вспомогательными веществами и тщательно измельчают смесь в подходящей мельнице с получением порошков, которые можно использовать непосредственно для обработки семян.

<u>Эмульгируемый концентрат</u>	
активные ингредиенты	10 %
октилфенолполиэтиленгликолевый эфир (4-5 моль этиленоксида)	3 %
додецилбензолсульфонат кальция	3 %
простой полигликолевый эфир касторового масла (35 моль этиленоксида)	4 %
Циклогексанон	30 %
смесь ксилолов	50 %

Из этого концентрата путем разбавления водой можно получить эмульсии любого необходимого разбавления, которые можно применять для защиты растений.

<u>Пылевидные препараты</u>	a)	b)	c)
активные ингредиенты	5 %	6 %	4 %
Тальк	95 %	-	-
Каолин	-	94 %	-
минеральный наполнитель	-	-	96 %

- 5 Готовые к применению пылевидные препараты получают путем смешивания комбинации с носителем и измельчения смеси в подходящей мельнице. Такие порошки также можно применять для сухого протравливания семян.

<u>Экструдированные гранулы</u>	
активные ингредиенты	15 %
лигносульфонат натрия	2 %
карбоксиметилцеллюлоза	1 %
каолин	82 %

- 10 Комбинацию смешивают и измельчают со вспомогательными веществами, и смесь увлажняют водой. Смесь экструдировать и затем высушивают в потоке воздуха.

<u>Покрытые оболочкой гранулы</u>	
активные ингредиенты	8 %

полиэтиленгликоль (молекулярная масса 200)	3 %
каолин	89 %

Тонкоизмельченную комбинацию в перемешивающем устройстве равномерно наносят на увлажненный полиэтиленгликолем каолин. Таким способом получают непылевидные покрытые оболочкой гранулы.

5 Суспензионный концентрат

активные ингредиенты	40 %
Пропиленгликоль	10 %
нонилфенолполиэтиленгликолевый эфир (15 моль этиленоксида)	6 %
лигносульфонат натрия	10 %
Карбоксиметилцеллюлоза	1 %
силиконовое масло (в виде 75% эмульсии в воде)	1 %
Вода	32 %

10 Тонкоизмельченную комбинацию тщательно смешивают со вспомогательными веществами с получением суспензионного концентрата, из которого путем разбавления водой можно получать суспензии любого необходимого разбавления. С помощью таких разбавленных растворов можно обработать и защитить от заражения микроорганизмами живые растения, а также материал для размножения растений путем опрыскивания, полива или погружения.

Текущий концентрат для обработки семян

активные ингредиенты	40 %
Пропиленгликоль	5 %
сополимер бутанола и РО/ЕО	2 %
тристиролфенол с 10-20 молями ЕО	2 %
1,2-бензизотиазолин-3-он (в виде 20% раствора в воде)	0,5 %
кальциевая соль моноазопигмента	5 %
силиконовое масло (в виде 75% эмульсии в воде)	0,2 %
Вода	45,3 %

Тонкоизмельченную комбинацию тщательно смешивают со вспомогательными веществами с получением суспензионного концентрата, из которого путем разбавления водой можно получать суспензии любого необходимого разбавления. С помощью таких разбавленных растворов можно обработать и защитить от заражения микроорганизмами живые растения, а также материал для размножения растений путем опрыскивания, полива или погружения.

Капсульная суспензия с медленным высвобождением

Смешивают 28 частей комбинации с 2 частями ароматического растворителя и 7 частями смеси толуолдиизоцианат/полиметилден-полифенилизодианат (8:1). Эту смесь эмульгируют в смеси из 1,2 части поливинилового спирта, 0,05 части пеногасителя и 51,6 части воды до получения частиц требуемого размера. К этой эмульсии добавляют смесь из 2,8 части 1,6-диаминогексана в 5,3 части воды. Смесь перемешивают до завершения реакции полимеризации. Полученную капсульную суспензию стабилизируют путем добавления 0,25 части загустителя и 3 частей диспергирующего средства. Состав капсульной суспензии содержит 28% активных ингредиентов. Средний диаметр капсул составляет 8-15 микрон. Полученный состав применяют по отношению к семенам в виде водной суспензии в устройстве, подходящем для данной цели.

Типы составов включают эмульсионный концентрат (EC), суспензионный концентрат (SC), суспензию (SE), капсульную суспензию (CS), диспергируемую в воде гранулу (WG), эмульгируемую гранулу (EG), эмульсию типа "вода в масле" (EO), эмульсию типа "масло в воде" (EW), микроэмульсию (ME), масляную дисперсию (OD), смешиваемый с маслом текучий состав (OF), смешиваемую с маслом жидкость (OL), растворимый концентрат (SL), суспензию для внесения в ультрамалом объеме (SU), жидкость для внесения в ультрамалом объеме (UL), технический концентрат (TK), диспергируемый концентрат (DC), смачиваемый порошок (WP), растворимую гранулу (SG) или любой другой техничеки возможный состав в комбинации с приемлемыми для сельскохозяйственного применения вспомогательными веществами.

Примеры получения**Способы LCMS.****Способ 1.**

5 Спектры регистрировали на масс-спектрометре от Agilent Technologies (трехквadrупольный масс-спектрометр 6410), оснащенном источником электрораспыления (полярность: положительные или отрицательные ионы, тип сканирования MS2, напряжение на капилляре: 4,00 кВ, напряжение на фрагменторе: 100 В, температура десольватации: 350°C, расход газа: 11 л/мин., газ-распылитель: 45 фунтов/кв. дюйм, диапазон масс: 110-1000 Да), и HPLC серии Agilent 1200: насос для четырехкомпонентных смесей, нагреваемое пространство колонки и детектор на диодной матрице. Колонка: KINETEX EVO C18, 2,6 мкм, 50 x 4,6 мм, темп.: 40°C, диапазон значений длины волны DAD (нм): 210-400, градиент растворителя: А = вода + 5% ацетонитрил + 0,1% HCOOH, В= ацетонитрил + 0,1% HCOOH: градиент: 0 мин. 0% В, 100% А; 0,9-1,8 мин. 100% В; поток (мл/мин.) 1,8.

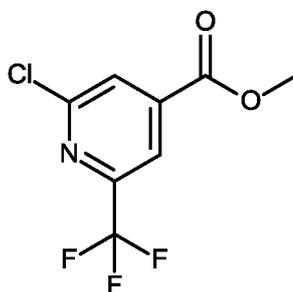
Способ 2.

15 Спектры регистрировали на масс-спектрометре от Waters (одинарном квадрупольном масс-спектрометре SQD), оснащенном источником электрораспыления (полярность: положительные или отрицательные ионы, полное сканирование, напряжение на капилляре: 3,00 кВ, диапазон напряжений на конусе: 41 В, температура источника: 20 150°C, температура десольватации: 500°C, расход газа в конусе: 50 л/ч., расход газа для десольватации: 1000 л/ч., диапазон масс: 110-800 Да) и H-Class UPLC от Waters: насос для двухкомпонентных смесей, нагреваемый участок колонки и детектор на диодной матрице. Колонка: Waters UPLC HSS T3 C18, 1,8 мкм, 30 x 2,1 мм, темп.: 40°C, диапазон значений длины волны DAD (нм): 210-400, градиент растворителя: А = вода + 25 5% ацетонитрил + 0,1% HCOOH, В= ацетонитрил + 0,1% HCOOH: градиент: 0 мин. 10% В; 0-0,2 мин. 10-50% В; 0,2-0,7 мин. 50-100% В; поток (мл/мин.) 0,8.

Способ хиральной SFC 1. Спектры регистрировали на SFC от Waters (Waters Acquity UPC²/QDa), оснащенном PDA Detector Waters Acquity UPC². Колонка: Daicel SFC 30 CHIRALPAK® IC, (3 мкм, 0,3 см x 10 см, 40°C; подвижная фаза: А: CO₂ В: MeOH, изократический режим: 10% В за 2,0 мин.; ABPR: 1800 фунтов/кв. дюйм, скорость потока: 2,0 мл/мин.; обнаружение: при 220 нм; концентрация образца: 1 мг/мл в ACN; вводимый объем: 1 мкл

5 Способ хиральной SFC 2. Спектры регистрировали на SFC от Waters (Waters Acquity UPC²/QDa), оснащенном PDA Detector Waters Acquity UPC². Колонка: Daicel SFC CHIRALPAK® IG, (3 мкм, 0,3 см x 10 см, 40°C; подвижная фаза: А: CO₂ В: MeOH, изократический режим: 15% В за 4,8 мин.; АВРР: 1800 фунтов/кв. дюйм, скорость потока: 2,0 мл/мин.; обнаружение: при 270 нм; концентрация образца: 1 мг/мл в ACN/MeOH (1:1); вводимый объем: 1 мкл

Получение метил-2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (промежуточного соединения II)

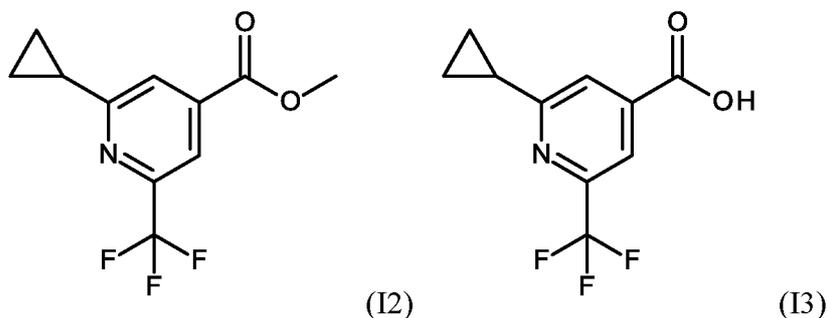


(II)

10 Серную кислоту (2,46 мл, 44,3 ммоль, 1,00 экв.) по каплям добавляли при комнатной температуре к раствору 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (CAS 796090-23-8, 10,0 г, 44,3 ммоль) в метаноле (266 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры
 15 реакцию смесь выливали поверх насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и водную фазу трижды экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением требуемого продукта (10,2 г, 42,70 ммоль), который применяли без дополнительной очистки.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 4,04 (s, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (d, J = 1,10 Гц, 1 H).

Получение метил-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (промежуточного соединения I2) и 2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (промежуточного соединения I3)



5 Циклопропилбороновую кислоту (1,43 г, 16,7 ммоль, 2,00 экв.) и гидрокарбонат натрия (2,10 г, 25,1 ммоль, 3,00 экв.) добавляли к раствору метил-2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (промежуточного соединения II, полученного как описано выше) (2,00 г, 8,35 ммоль) в 1,4-диоксане (20,9 мл) и воде (8,35 мл), и полученную суспензию продували аргоном в течение 10 мин. Добавляли [1,1'-

10 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,322 г, 0,417 ммоль, 0,05 экв.) и полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 1 часа в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дважды с помощью этилацетата. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением первого

15 неочищенного материала, что после очистки посредством флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат в циклогексане) обеспечивало получение требуемого промежуточного соединения I2 (0,706 г, 2,88 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 1,04 - 1,23 (m, 4 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 7,88 (s, 1 H) 7,95 (d, $J = 1,47$ Гц, 1 H).

20 LC-MS (способ 1): время удерживания 1,12 мин, масса/заряд 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

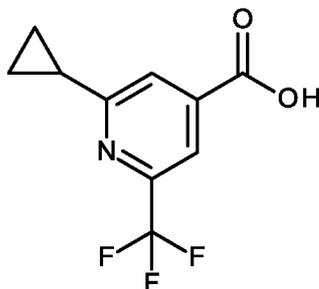
После подкисления до pH 1 водный слой снова дважды экстрагировали с помощью этилацетата, объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением второго неочищенного материала, что после очистки посредством флэш-хроматографии на силикагеле (метанол в дихлорметане)

25 обеспечивало получение промежуточного соединения I3 (0,166 г, 0,718 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ ppm: 0,94 - 1,03 (m, 2 H) 1,06 - 1,15 (m, 2 H) 2,37 - 2,46 (m, 1 H) 7,88 (d, $J = 1,10$ Гц, 1 H) 8,05 (d, $J = 0,73$ Гц, 1 H) 13,89 - 14,33 (m, 1 H).

LC-MS (способ 1): время удерживания 0,94 мин, масса/заряд 232 [M+H]⁺.

Получение 2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты
(промежуточного соединения I3)



(I3)

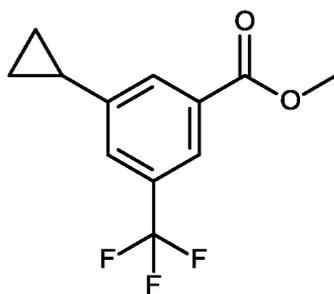
5 Моногидрат гидроксида лития (0,147 г, 3,43 ммоль, 1,20 экв.) добавляли к раствору метил-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (промежуточного соединения I2, полученного как описано выше) в смеси тетрагидрофуран/вода 3:1 (24,5 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре
10 реакционную смесь концентрировали, и оставшуюся водную фазу подкисляли до pH 1 посредством добавления 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты (3,43 мл). Водный слой трижды экстрагировали с помощью этилацетата, объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-
15 карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ ppm: 0,96 - 1,02 (m, 2 H) 1,07 - 1,15 (m, 2 H) 2,40 (tt, *J*₁ = 8,12 Гц, *J*₂ = 4,72 Гц, 1 H) 7,88 (d, *J* = 1,10 Гц, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 13,90 - 14,36 (m, 1 H)

LC-MS (способ 1): время удерживания 0,94 мин, масса/заряд 232 [M+H]⁺.

20

Получение метил-3-циклопропил-5-(трифторметил)бензоата (промежуточного соединения I4)



(I4)

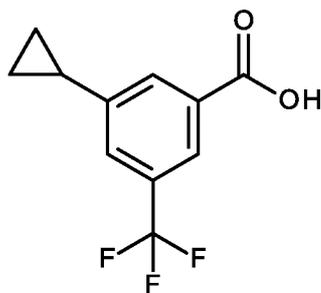
Раствор пропаргилбромида в толуоле (80% по весу, 0,89 г, 0,67 мл) добавляли к белой суспензии димера 9-BBN (3,0 г, 12 ммоль) в 26 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере аргона с получением бледно-желтого раствора. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры.

5 Добавляли предварительно дегазированный 4 М водный раствор гидроксида натрия (4,4 мл, 18 ммоль) с получением мутного бесцветного раствора. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем полученный очень бледный желтый раствор добавляли к предварительно дегазированному светло-желтому раствору метил-3-бром-5-(трифторметил)бензоата
10 (187331-46-0, 1,5 г, 5,2 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,30 г, 0,26 ммоль) в 52 мл сухого тетрагидрофурана с получением светло-желтого раствора. Полученную смесь перемешивали в течение 19 часов с обратным холодильником. Смесь охлаждали при комнатной температуре, разбавляли этилацетатом, гасили водой (+ несколько капель солевого раствора) и водный слой дважды экстрагировали с
15 помощью этилацетата. Органические слои объединяли, промывали один раз солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом при 60°C. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил-3-циклопропил-5-(трифторметил)бензоата в виде бесцветной жидкости.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 0,76 - 0,85 (m, 2 H) 1,06 - 1,15 (m, 2 H) 2,03 (tt, $J_1 = 8,39$ Гц, $J_2 = 5,00$ Гц, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,08 (d, $J = 0,73$ Гц, 1 H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ ppm: -62,75 (s, 3 F).

25 Получение 3-циклопропил-5-(трифторметил)бензойной кислоты (промежуточного соединения I5)



(I5)

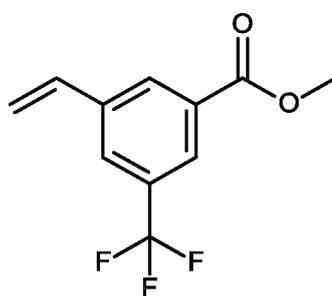
Метил-3-циклопропил-5-(трифторметил)бензоат (7,00 г, 28,7 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (57,3 мл) и воде (28,7 мл). Затем добавляли гидроксид лития (1,21 г, 28,7 ммоль) и полученный бледно-желтый мутный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли в этилацетате и воде. Органическую фазу дважды промывали водой. Объединенные водные слои подкисляли с помощью 1 н. водного раствора хлористоводородной кислоты до pH 1-2 и трижды экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои один раз промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 60°C с получением 3-циклопропил-5-(трифторметил)бензойной кислоты, которую применяли без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ ppm: 0,79 - 0,85 (m, 2 H) 1,03 - 1,10 (m, 2 H) 2,12 - 2,22 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 13,47 (br s, 1 H).

LC-MS (способ 1): время удерживания 0,99 мин, масса/заряд 229 [M-H]⁻.

15 Δ

Получение метил-3-(трифторметил)-5-винилбензоата (промежуточное соединение I6)

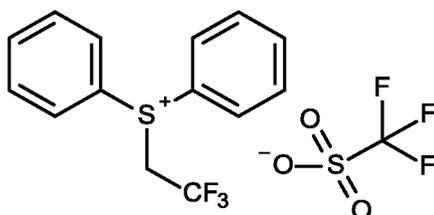


(I6)

В трехгорлой колбе в атмосфере аргона метил-3-бром-5-(трифторметил)бензоат (CAS: 187331-46-0, 20 г, 69,24 ммоль) растворяли в толуоле (312 мл). Затем добавляли трибутил(винил)олово (25,56 мл, 83,09 ммоль) и полученный раствор дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,816543 г, 0,69 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. После охлаждения при комнатной температуре смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил-3-(трифторметил)-5-винил-бензоата.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 3,98 (s, 3 H) 5,47 (d, $J = 11,00$ Гц, 1 H) 5,93 (d, $J = 17,61$ Гц, 1 H) 6,79 (dd, $J_1 = 17,42$ Гц, $J_2 = 10,82$ Гц, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H).

5 Получение трифторметансульфоната дифенил(2,2,2-трифторэтил)сульфония

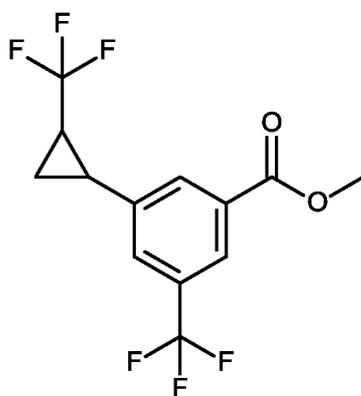


В автоклаве смешивали дифенилсульфид (36,43 мл, 211,1 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (6,207 мл, 42,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 мин. при комнатной температуре, затем автоклав закрывали и нагревали при 150°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре, и образовывался белый осадок. Добавляли 75 мл диэтилового эфира, затем белое твердое вещество фильтровали. Его четыре раза промывали с помощью 30 мл диэтилового эфира и затем высушивали при пониженном давлении.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 5,78 (d, $J = 8,80$ Гц, 2 H) 7,89 (d, $J = 8,07$ Гц, 4 H) 7,93 - 8,00 (m, 2 H) 8,37 (dd, $J_1 = 8,62$ Гц, $J_2 = 1,28$ Гц, 4 H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ ppm: -78,91 (s, 3 F) -61,26 (s, 3 F).

Получение метил-3-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)циклопропил]бензоата (промежуточного соединения I7)



20

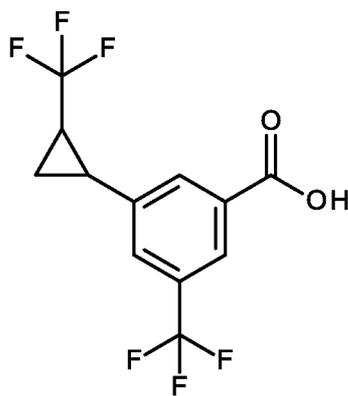
(I7)

Во флаконе в атмосфере аргона 3-(трифторметил)-5-винилбензоат (1,9 г, 8,3 ммоль) и фторид цезия (1,5 г, 9,9 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (33 мл) с получением

бесцветного раствора, который дегазировали в атмосфере аргона в течение 20 мин. Добавляли хлорид 5,10,15,20-тетрафенил-21Н,23Н-порфин-железа(III) (0,31 г, 0,41 ммоль). Реакционная смесь приобретала вид зеленой суспензии и при этом порциями добавляли трифторметансульфоновую кислоту дифенил(2,2,2-трифторэтил)сульфония (3,8 г, 9,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном, затем добавляли воду. Органический слой четыре раза промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40°C при 160 мбар. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил-3-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)циклопропил]бензоата.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 1,25 - 1,34 (m, 1 H) 1,48 - 1,55 (m, 1 H) 1,88 - 2,00 (m, 1 H) 2,46 - 2,53 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H).

15 Получение 3-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)циклопропил]бензойной кислоты (I8)



(I8)

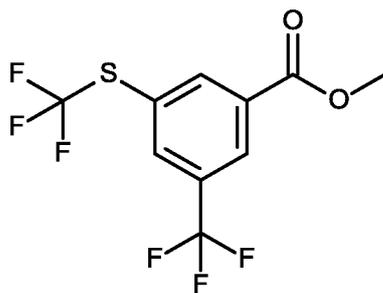
3-(Трифторметил)-5-[2-(трифторметил)циклопропил]бензоат (1,43 г, 3,80 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (11,4 мл) и воде (7,60 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (0,322 г, 7,60 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем ее подкисляли с помощью 2 М раствора хлористоводородной кислоты. Водный слой дважды экстрагировали с помощью этилацетата, органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)циклопропил]бензойной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ ppm 1,40 - 1,47 (m, 2 H) 2,53 - 2,60 (m, 1 H) 2,72 (td, $J_1 = 7,70$ Гц, $J_2 = 4,77$ Гц, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,05 - 8,08 (m, 1 H) 13,54 (br s, 1 H).

LC-MS (способ 1): время удерживания 1,04 мин, масса/заряд 297 [M-H]⁻.

5

Получение метил-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфанил)бензоата (промежуточного соединения I9)



(I9)

(2,2'-Бипиридин)(трифторметантиолато)медь (CAS 1413732-47-4) (3,9 г, 12 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору метил-3-йод-5-(трифторметил)бензоата (2,0 г, 6,1 ммоль) в ацетонитриле (18 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством двух раундов флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат в циклогексане) с получением требуемого продукта в виде желтой смолы (1,5 г, 4,9 ммоль).

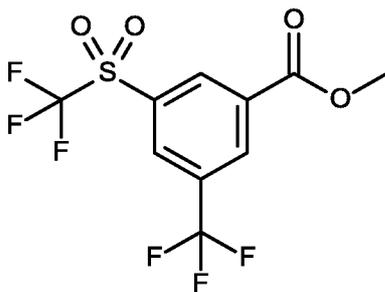
15

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 4,02 (s, 3 H), 8,11 (s, 1 H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1 H).

LC-MS (способ 1): время удерживания 1,21 мин, масса/заряд 279 [M - MeO + H]⁺.

20

Получение метил-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензоата (промежуточного соединения II0)



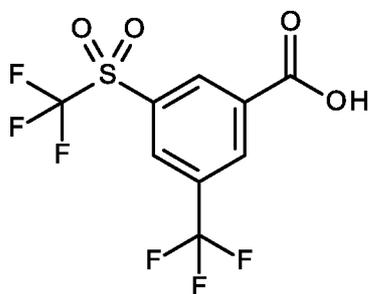
(II0)

3-Хлорпербензойную кислоту (2,3 г, 11 ммоль, 2,1 экв.) добавляли порциями к охлажденному до 0°C раствору метил-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензоата (промежуточного соединения П13, полученного как описано выше) (1,8 г, 5,3 ммоль) в дихлорметане (16 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре добавляли дополнительное количество 3-хлорпербензойной кислоты (2,3 г, 11 ммоль, 2,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Образующийся осадок отфильтровывали. Фильтрат промывали 10% водным раствором тиосульфата натрия и насыщ. раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением метил-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензоата.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ) δ ppm 4,07 (s, 3 H) 8,43 - 8,51 (m, 1 H) 8,70 - 8,80 (m, 1 H) 8,84 - 8,91 (m, 1 H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ ppm: -77,49 (s, 3 F) -62,96 (s, 3 F)

Получение 3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензойной кислоты (П11)

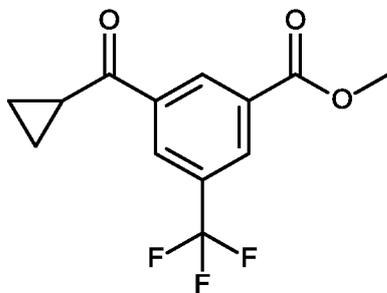


(П11)

Метил-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензоат (1,8 г, 5,4 ммоль) загружали в колбу и растворяли в тетрагидрофуране (16 мл) и воде (11 мл). К данной смеси добавляли моногидрат гидроксида лития (0,26 г, 11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли 1 М хлористоводородной кислотой и водную фазу дважды экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали с получением 3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензойной кислоты, которую применяли без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ ppm: 8,68 (s, 2 H) 8,71 - 8,76 (m, 1 H) 13,33 - 15,22 (m, 1 H).

Получение метил-3-(циклопропанкарбонил)-5-(трифторметил)бензоата
(промежуточного соединения П12)

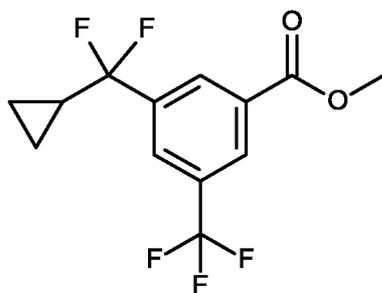


(П12)

Метил-3-йод-5-(трифторметил)бензоат (10 г, 28,78 ммоль) поглощали с помощью тетрагидрофурана (115 мл) в атмосфере аргона. Полученный бледно-коричневый раствор охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом/ацетоном. С помощью шприца по каплям добавляли 1,3 М раствор Turbo-Grignard в тетрагидрофуране (31 мл, 40,29 ммоль) в течение 20 минут с непосредственным получением темного раствора при одновременном поддержании температуры ниже -65°C . Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Одновременно сразу добавляли цианид меди (3,125 г, 34,5 ммоль) и безводный хлорид лития (1,479 г, 34,5 ммоль) с получением темной суспензии. Полученную смесь снова перемешивали при -78°C в течение 15 минут. В конце по каплям добавляли циклопропанкарбонилхлорид (5,340 мл, 57,5 ммоль) в течение 5 минут (максимальная температура достигала -68°C). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут с получением коричневой суспензии. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и медленно гасили с помощью 20 мл метанола. Обеспечивали достижение полученной смеси комнатной температуры и полученную суспензию фильтровали через целит. Насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетата добавляли к фильтрату. Водный слой дважды экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40°C . Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил-3-(циклопропанкарбонил)-5-(трифторметил)бензоата.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 1,16 - 1,22 (m, 2 H) 1,35 (quin, $J = 3,76$ Гц, 2 H) 2,74 (tt, $J_1 = 7,84$ Гц, $J_2 = 4,45$ Гц, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 8,45 (d, $J = 0,73$ Гц, 1 H) 8,51 (d, $J = 0,73$ Гц, 1 H) 8,86 (s, 1 H).

5 Получение метил-3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензоата (промежуточного соединения П13)



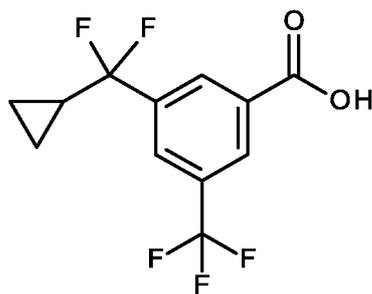
(П13)

Метил-3-(циклопропанкарбонил)-5-(трифторметил)бензоат (5,5 г, 20 ммоль) поглощали с помощью 2,2-дифтор-1,3-диметилимидазолидина (36 мл, 280 ммоль) в атмосфере аргона с получением светло-желтого раствора. Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при 110°C с получением светло-коричневого раствора. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли к 1,0 л энергично перемешиваемого насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия при 0°C (температуру поддерживали ниже 10°C). Затем полученную смесь (рН 8-9) экстрагировали 3 раза с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 50°C. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил-3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензоата.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 0,73 - 0,79 (m, 2 H) 0,82 - 0,89 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 1 H) 8,00 (d, $J = 0,73$ Гц, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ ppm: -98,40 (s, 3 F) -62,81 (s, 2 F).

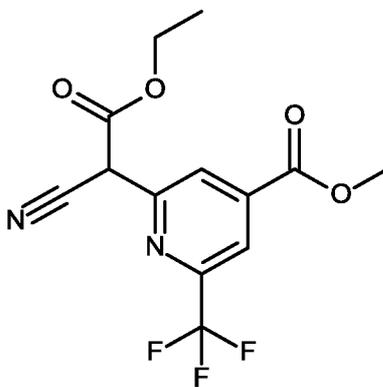
Получение 3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензойной кислоты (II4)



(II4)

Метил-3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензоат (4,45 г, 15,1 ммоль)
 5 поглощали с помощью тетрагидрофурана (30,3 мл) и воды (15,1 мл). Добавляли
 моногидрат гидроксида лития (0,833 г, 19,7 ммоль) и полученный бесцветный мутный
 раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную
 смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу дважды промывали водой.
 Объединенные водные слои подкисляли с помощью 1 н. водного раствора
 10 хлористоводородной кислоты до pH 1-2 и трижды экстрагировали с помощью
 этилацетата. Объединенные органические слои один раз промывали солевым
 раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
 пониженном давлении при 60°C с получением 3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-
 (трифторметил)бензойной кислоты, которую применяли без дополнительной очистки.
 15 ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ ppm: 0,62 - 0,84 (m, 4 H) 1,65 - 1,97 (m, 1
 H) 7,93 - 8,23 (m, 1 H) 8,23 - 8,51 (m, 2 H) 13,24 - 14,48 (m, 1 H).
 LC-MS (способ 1): время удерживания 1,03 мин, масса/заряд 279 [M-H]⁻.

20 Получение метил-2-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-
 карбоксилата (промежуточного соединения II5)



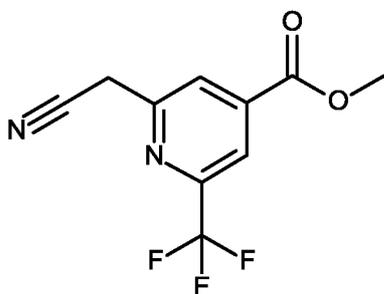
(II5)

Метил-2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (1,05 г, 4,40 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (13,2 мл). Затем последовательно добавляли этил-2-цианоацетат (0,702 мл, 6,60 ммоль), карбонат калия (1,535 г, 11,00 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (0,145 г, 0,440 ммоль) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа при 90°C и затем обеспечивали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли с помощью 50 мл воды и 100 мл этилацетата, охлаждали до 0-10°C и медленно гасили 1 н. хлористоводородной кислотой с помощью капельной воронки до pH 3. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении при 50°C. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с этилацетатом в циклогексане с получением метил-2-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 1,36 - 1,43 (m, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,34 (q, J = 7,58 Гц, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 14,46 - 14,67 (m, 1 H).

LC-MS (способ 1): время удерживания 1,01 мин, масса/заряд 317 [M+H]⁺.

Получение метил-2-(цианометил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (I16)



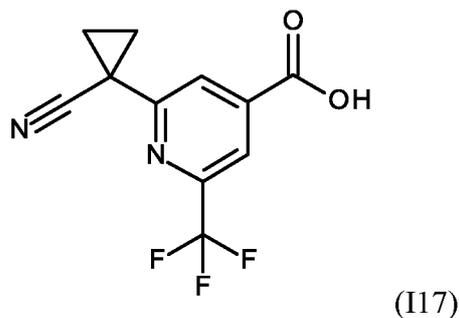
(I16)

К раствору метил-2-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (0,800 г, 2,53 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли хлорид натрия (0,299 г, 5,06 ммоль) в воде (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 95°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3*50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и уплотняли при пониженном давлении с получением метил-2-(цианометил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 4,05 (s, 3 H) 4,13 (s, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

LC-MS (способ 1): время удерживания 0,89 мин, масса/заряд 243 [M-H] $^-$.

5 Получение 2-(1-цианоциклопропил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (I17)

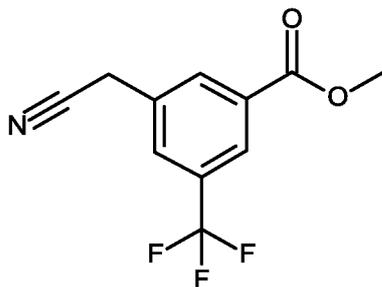


10 Метил-2-(цианометил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (0,05 г, 0,20 ммоль) растворяли в диметилформамиде (2 мл). При комнатной температуре добавляли гидрид натрия (24 мг, 0,61 ммоль) и бесцветный раствор превращался в темно-пурпурную суспензию. Через 10 мин добавляли 1,2-дибромэтан (0,02 мл, 0,24 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония при 0-5°C и разбавляли этилацетатом. Водный слой подкисляли до pH 2-3 1 н. хлористоводородной кислотой и дважды экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением 2-(1-цианоциклопропил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ ppm: 1,76 - 1,83 (m, 2 H) 1,96 - 2,03 (m, 2 H) 8,07 (d, $J = 1,10$ Гц, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 13,35 - 15,45 (m, 1 H).

LC-MS (способ 1): время удерживания 0,89 мин, масса/заряд 255 [M-H] $^-$.

Получение метил-3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензоата (промежуточного соединения I18)



(I18)

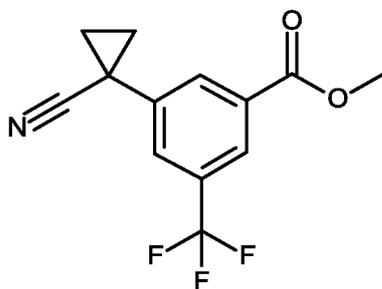
Метил-3-бром-5-(трифторметил)бензоат (0,600 г, 2,08 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (4,2 мл). (Триметилсилил)ацетонитрил (0,862 мл, 6,23 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца. Раствор дегазировали в атмосфере Ar в течение 5 мин. Затем добавляли ZnF_2 (0,130 г, 1,25 ммоль), Xantphos (0,0481 г, 0,0831 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0384 г, 0,0415 ммоль). Полученную черную суспензию перемешивали при 100°C в течение 22 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь

концентрировали при пониженном давлении при 50°C. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с применением этилацетата в циклогексане с получением метил-3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензоата.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,30 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 3,99 (3 H, s), 3,90 (2 H, s) ppm.

LC-MS (способ 1): время удерживания 0,92 мин, масса/заряд 242 [M-H]⁻.

Получение метил-3-(1-цианоциклопропил)-5-(трифторметил)бензоата (промежуточного соединения I19)



(I19)

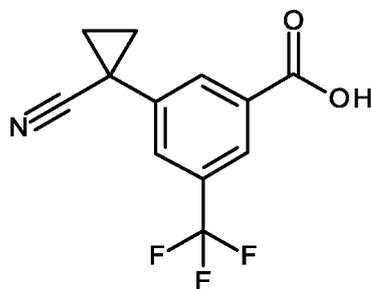
Метил-3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензоат (2,15 г, 7,07 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (32,3 мл). Карбонат цезия (7,13 г, 21,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору и смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 10 мин. Добавляли 1,2-дибромэтан (0,68 мл, 7,78 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл), затем водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (60 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат в гексанах) с получением метил-3-(1-цианоциклопропил)-5-(трифторметил)бензоата.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,23 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 3,98 (3 H, s), 1,84-1,92 (2 H, m), 1,47-1,57 (m, 2H) ppm.

10

Получение 3-(1-цианоциклопропил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты
(промежуточного соединения I20)



(I20)

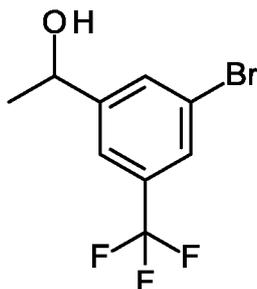
Метил-3-(1-цианоциклопропил)-5-(трифторметил)бензоат (59 мг, 0,22 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (0,66 мл) и воде (0,33 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (9,3 мг, 0,22 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов. Добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту до pH = 2. Водный слой трижды экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 3-(1-цианоциклопропил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты.

20

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,60 - 9,90 (1 H, br s), 8,29 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 1,84 - 1,93 (2 H, m), 1,50 - 1,60 (2 H, m) ppm.

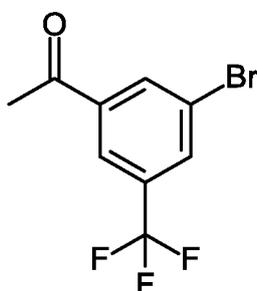
LC-MS (способ 1): время удерживания 0,86 мин, масса/заряд 254 [M-H]⁻.

25

Получение 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]этанола

Бромид метилмагния (1,00 М в THF, 63,2 мл, 63,2 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегида (8,00 г, 31,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную коричневую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]этанола в виде светло-желтой жидкости.

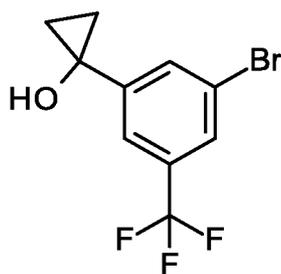
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ ppm: 7,78-7,88 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,81 (m, 1H), 1,35 (d, 3H).

Получение 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]этанола

Хлорохромат пиридиния (5,05 г, 23,4 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]этанола (7,00 г, 15,6 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь коричневого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в гексанах) с получением 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]этанола в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ ppm: 8,38 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 2,69 (s, 1H).

Получение 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]циклопропанола



5 Раствор 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]этанона (5,00 г, 18,3 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C обрабатывали триэтиламино (3,84 мл, 27,5 ммоль) и триметилсилилтрифторметансульфонатом (6,12 г, 27,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре.

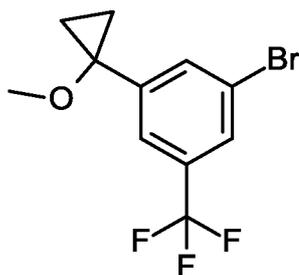
Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

10 Неочищенный силиловый эфир в енольной форме растворяли в дихлорметане и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли диодметан (7,37 г, 27,5 ммоль) и диэтилцинк (1,00 М в гексане, 27,5 мл, 27,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой

15 высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле при 0°C и добавляли карбонат калия (0,254 г, 1,83 ммоль). Полученную светло-желтую реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование

20 этилацетатом в гексанах) с получением 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]циклопропанола в виде грязно-белого твердого вещества.

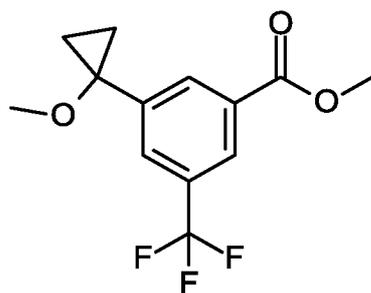
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 7,75 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,58 (1 H, s), 6,30 (s, 1H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 2H).

Получение 1-бром-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензола (I40)

(I40)

Раствор 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]циклопропанола (500 мг, 1,74 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) по каплям добавляли к суспензии гидроксида натрия (60% в масле, 139 мг, 3,49 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. По каплям добавляли метилиодид (371 мг, 2,62 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент этилацетата в гексанах) с получением 1-бром-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензола в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,20-1,28 (m, 2H), 1,09-1,18 (m, 2H).

Получение метил-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензоата (I38)

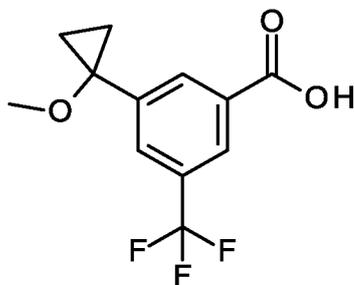
(I38)

В автоклав загружали 1-бром-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензол (1,50 г, 4,83 ммоль), триэтиламин (1,02 мл, 7,24 ммоль) и метанол (30 мл). Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (353 мг, 0,483 ммоль). Содержимое автоклава помещали в атмосферу монооксида углерода

(200 фунтов/кв. дюйм) и нагревали до 100°C в течение 16 часов. Автоклав охлаждали до комнатной температуры и заполняли аргоном. Реакционную смесь фильтровали через целит. Воду и этилацетат добавляли к фильтрату и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент этилацетата в гексанах) с получением метил-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензоата в виде бледно-желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,30 (t, 2H), 1,05 (t, 2H).

Получение 3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (I39)

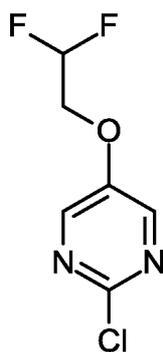


(I39)

Метил-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензоат (1,00 г, 3,46 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6,0 мл) и воде (3,0 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (291 мг, 6,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали и добавляли 2 н. хлористоводородную кислоту при 0°C. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества.

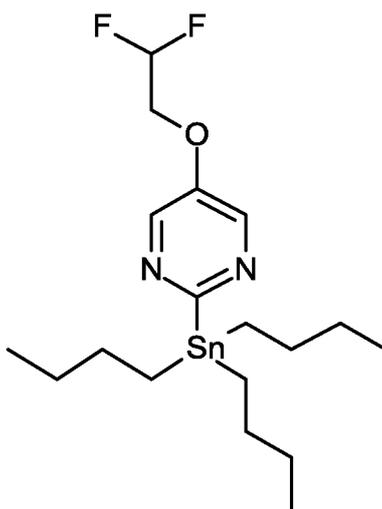
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 13,4-13,7 (br. S, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,08-1,15 (m, 2H).

Получение 2-хлор-5-(2,2-дифторэтоксипиримидина



2-Хлорпиримидин-5-ол ([CAS: 4983-28-2] 5,00 г, 38,3 ммоль) растворяли в DMF (30,0 мл). Добавляли карбонат калия (10,6 г, 76,6 ммоль) и 1,1-дифтор-2-йодэтан (8,8 г, 46,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. перед охлаждением до комнатной температуры. Затем ее выливали в смесь льда и холодной воды и дважды экстрагировали с помощью этилацетата (200 мл в каждом случае). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гексанах) с получением 2-хлор-5-(2,2-дифторэтоксипиримидина. LC-MS (способ 1): масса/заряд 195,1 [M+H]⁺.

Получение трибутил-[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил]станнана

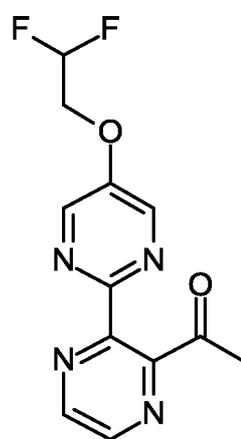


2-Хлор-5-(2,2-дифторэтоксипиримидин (2,00 г, 9,251 ммоль) растворяли в толуоле (40,0 мл) и добавляли гекса-н-бутилдитин (8,05 г, 13,877 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 минут, добавляли

тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,5345 г, 0,4626 ммоль), реакционную смесь продували аргоном в течение еще 5 минут и последовательно перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Ее фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с применением нейтрального оксида алюминия (0-20% этилацетат в гексанах) с получением трибутил-

[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)станнана.
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 0,87 (t, 9 H) 1,15 (t, 6 H) 1,30 – 1,35 (q, 6 H) 1,54 – 1,62 (m, 6 H) 4,21 – 4,30 (dt, 2 H) 5,95 – 6,26 (br tt, 1 H) 8,47 (s, 2 H)

10 Получение 1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанона (I22)



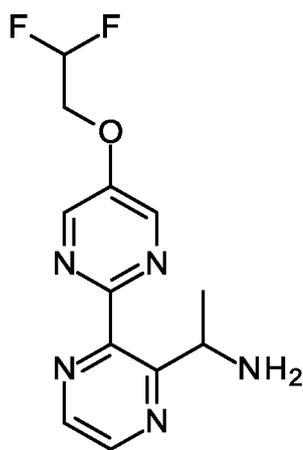
(I22)

Трибутил-[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)станнан (1,00 г, 2,00 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл), затем добавляли 1-(3-хлорпиразин-2-ил)этанон ([CAS: 121246-90-0] 0,439 г, 2,52 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 5 минут, затем добавляли йодид меди(I) (0,0763 г, 0,401 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,232 г, 0,200 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры ее фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (CombiFlash, силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением 1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанона.

LC-MS (способ 1): масса/заряд 281,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 8,70-8,90 (m, 3H), 6,48 (t, 1H), 4,63 (td, 2H), 2,62 (s, 3H).

Получение 1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанамин (I28)



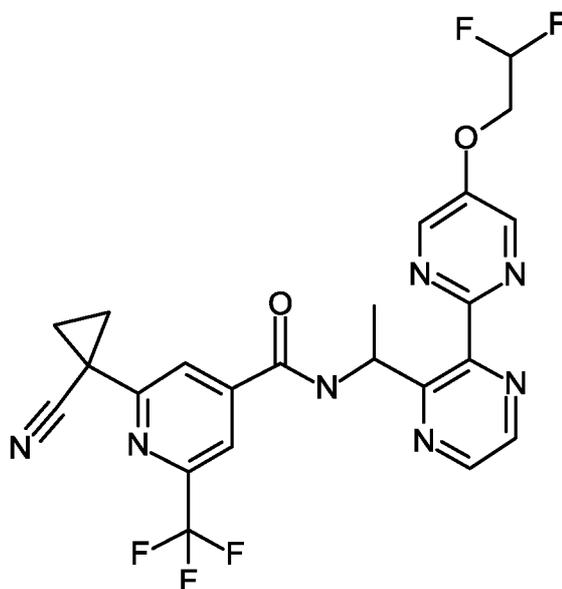
(I28)

1-[3-[5-(2,2-Дифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанон (0,80 г, 0,285 ммоль)
 5 растворяли в насыщенном растворе ацетата аммония в этаноле (10 мл). Добавляли 30%
 раствор аммиака в воде (5,0 мл) и цианоборогидрид натрия (0,0538 г, 0,856 ммоль), и
 реакцию смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч.
 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали с помощью
 10 дихлорметана (50 мл). Водный слой концентрировали *in vacuo* с получением
 неочищенного продукта, который очищали посредством хроматографии с обращенной
 фазой (колонка C18, 0-50% ацетонитрил в воде) с получением 1-[3-[5-(2,2-
 дифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанамин.

LC-MS (способ 1): масса/заряд 282,1 [M+H]⁺.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,80-9,00 (m, 4H), 6,50 (tt, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,78
 (td, 2H), 1,45 (d, 3H)

Получение 2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (соединения Р40)



(P40)

5 К перемешиваемому раствору 1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этанамин (80%, 50 мг, 0,142 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли 2-(1-цианоциклопропил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновую кислоту (90%, 0,0486 г, 0,171 ммоль), ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 0,136 г, 0,427 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,0551 г, 0,427 ммоль). После добавления реакционной смеси

10 обеспечивали перемешивание при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (150 мл в каждом случае). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством

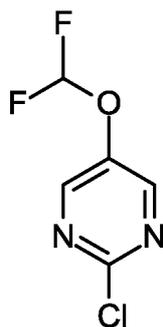
15 хроматографии с обращенной фазой (0-80% ацетонитрил в воде) с получением 2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 1,62 (d, 3 H) 1,75 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 4,63 (t, 2 H) 5,66 (t, 1 H) 6,35 – 6,62 (br t, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,82

20 (s, 2 H) 9,48 (d, 1 H)

LC-MS (способ 1): время удерживания 7,32 мин, масса/заряд 520,2 [M+H]⁺.

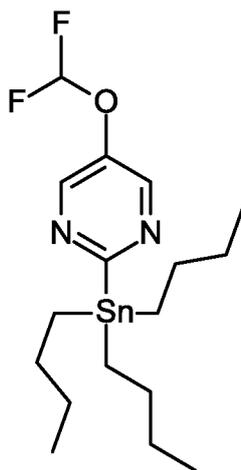
Получение 2-хлор-5-(дифторметокси)пиримидина



2-Хлорпиримидин-5-ол ([CAS: 4983-28-2] 5,00 г, 38,3 ммоль) растворяли в DMF
 5 (20,0 мл). Добавляли карбонат калия (10,6 г, 76,6 ммоль) и 2-хлор-2,2-дифторацетат
 натрия (8,76 г, 57,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в
 течение 4 ч. перед охлаждением до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом.
 Данный органический слой дважды промывали холодной водой (100 мл в каждом
 случае), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.
 10 Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (Combiflash,
 силикагель, 0-50% этилацетат в гексанах) с получением 2-хлор-5-
 (дифторметокси)пиримидина.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 6,45 – 6,82 (br t, 1 H) 8,55 (s, 2 H)

Получение трибутил-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]станнана



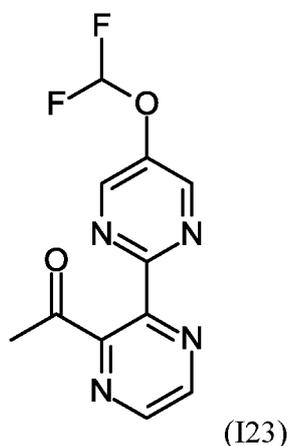
15 К раствору 2-хлор-5-(дифторметокси)пиримидина (2,70 г, 13,5 ммоль) в толуоле (50 мл)
 добавляли бис(трибутилолово) (10,2 мл, 20,2 ммоль). Реакционную смесь продували
 аргоном в течение 5 минут, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
 (778 мг, 0,673 ммоль) и реакционную смесь снова продували аргоном в течение еще 2

минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли водой и дважды экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в н-гексане) обеспечивала получение трибутил-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]станнана.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,60 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 1,50-1,70 (m, 6H), 1,25-1,40 (m, 6H), 1,10-1,20 (m, 6H), 0,88 (m, 9H) ppm.

10

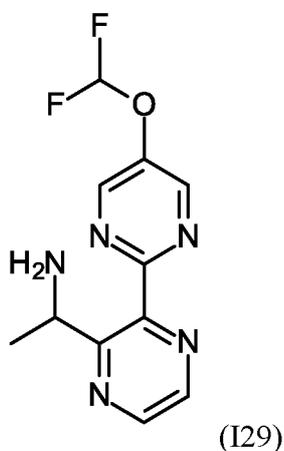
Получение 1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанона (I23)



К смеси трибутил-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]станнана (3,20 г, 6,62 ммоль) в толуоле (50,0 мл) добавляли 1-(4-хлорпиримидин-5-ил)этанон (1267 мг, 7,28 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 минут. Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (382 мг, 0,331 ммоль) и йодид меди (252 мг, 1,32 ммоль) добавляли к реакционной смеси и снова продували аргоном в течение еще 2 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата в гексанах) с получением 1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанона в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,80-9,00 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 2,65 (s, 3H)

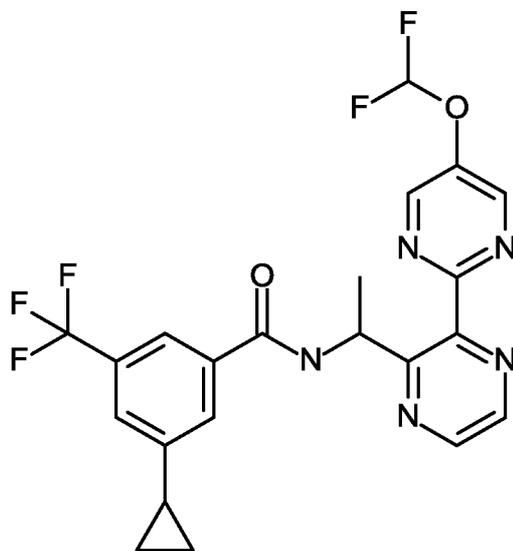
Получение 1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этанамин (I29)



- 5 К раствору 1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этанона (1,70 г, 6,39 ммоль) в насыщенном растворе ацетата аммония в этаноле (130 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (1,19 г, 19,2 ммоль) и 30% водный раствор аммиака (50 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч., охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали
- 10 посредством хроматографии с обращенной фазой (колонка C18, градиент ацетонитрила в воде) с получением 1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этанамин в виде светло-коричневой смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8,80-9,10 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 4,88 (m, 1H), 1,50 (d, 3H)

Получение 3-циклопропил-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамида (соединения P7)



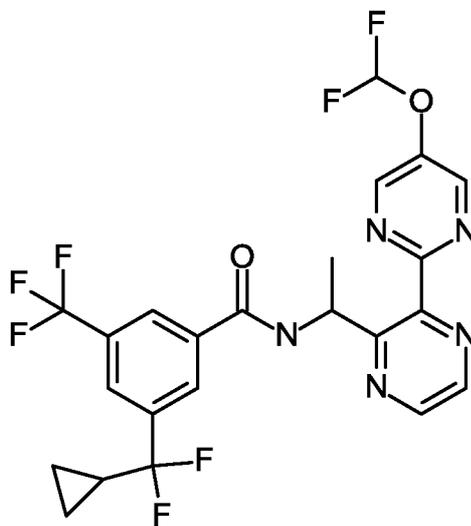
(P7)

- 5 К перемешиваемому раствору 3-циклопропил-5-(трифторметил)бензойной кислоты (90%, 0,0861 г, 0,337 ммоль) в толуоле (5 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,0737 мл, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением соответствующего хлорангирида.
- 10 К раствору 1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанамин (90%, 0,100 г, 0,337 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и триэтиламин (0,284 мл, 0,202 ммоль) по каплям добавляли раствор полученного ранее хлорангирида в дихлорметане (3 мл) в течение 5 минут. После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Ее охлаждали до 0°C, гасили водой (10 мл) и дважды экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл в каждом случае). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (CombiFlash, силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением 3-циклопропил-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамида.
- 20

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 0,75 – 0,82 (m, 2 H) 1,02 (d, 2 H) 1,30 (d, 3 H) 2,03 – 2,12 (m, 1 H) 5,54 – 5,62 (m, 1 H) 7,29 – 7,67 (br t, 1 H) 7,61 (d, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 8,94 (s, 2 H) 9,06 (d, 1 H)

LC-MS (способ 1): время удерживания 7,65 мин, масса/заряд 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

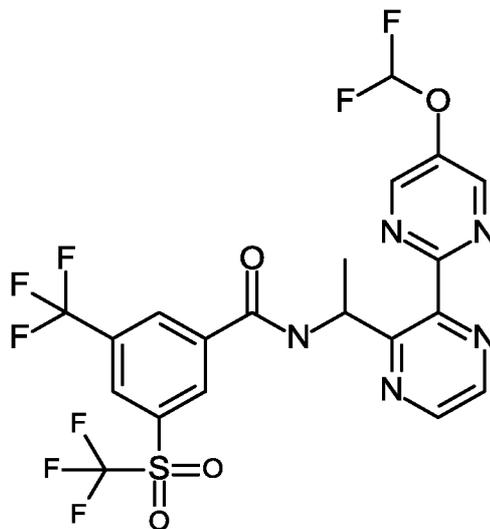
Получение 3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамида (P29)



(P29)

- 5 К раствору 3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензойной кислоты (4,72 мг, 0,0168 ммоль) в толуоле (2,0 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,0037 мл, 0,051 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растворяли в
- 10 дихлорметане (1 мл) и добавляли раствор 1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этанамин (5,0 мг, 0,017 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) с последующим добавлением триэтиламина (0,0071 мл, 0,051 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до 0°C. Добавляли воду, водный слой экстрагировали с помощью этилацетата,
- 15 объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата в гексанах) с получением 3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамида в виде грязно-белого твердого вещества.
- 20 ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 0,65 – 0,75 (m, 4 H), 1,10 (t, 1 H), 1,63 (d, 3H), 1,70-1,90 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,92 (m, 2H), 9,28 (d, 1H) ppm

Получение N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензамида (P19)

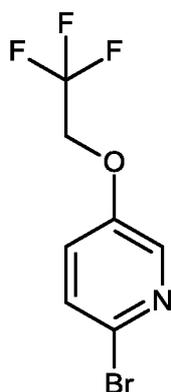


(P19)

К раствору 3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензойной кислоты (121 мг, 0,337 ммоль) в толуоле (2,0 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,0737 мл, 1,01 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный хлорангидрид растворяли в дихлорметане (10 мл), и добавляли раствор 1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанамина (100,0 мг, 0,337 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) с последующим добавлением триэтиламина (0,142 мл, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до 0°C. Добавляли воду, водный слой экстрагировали с помощью этилацетата, объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата в гексанах) с получением N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензамида в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 1,63 (d, 3H), 5,61 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,65-8,73 (m, 3H), 8,79 (d, 1H), 8,92 (s, 2H), 9,57 (s, 1H) ppm

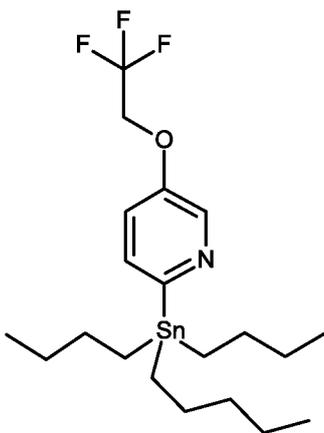
Получение 2-бром-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина



- К раствору 6-бромпиридин-3-ола (20,0 г, 115 ммоль) и карбоната калия (31,8 г, 230 ммоль) в ацетонитриле (200 мл), перемешанному при комнатной температуре в течение 5 мин., добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (29,3 г, 126 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
- 10 Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в н-гексане) обеспечивала получение 2-бром-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ = 8,15 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 4,4 (q, 2H) ppm.

15 Получение трибутил-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]станнана

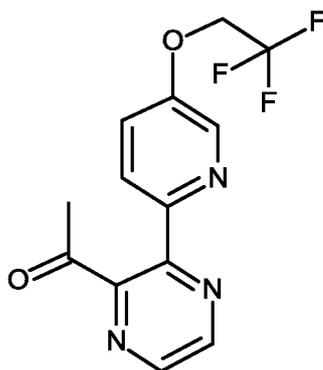


К раствору 2-бром-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (9,00 г, 31,6 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли бис(трибутилолово) (20,7 мл, 41,1 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 20 минут, затем добавляли

тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (2,74 г, 2,37 ммоль) и реакционную смесь снова продували аргоном в течение еще 2 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в н-гексане) обеспечивала получение трибутил-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]станнана.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,55 (d, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,35 (m, 6H), 1,15 (m, 6H), 0,95 (m, 9H) ppm.

Получение 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиазин-2-ил]этанона (I25)

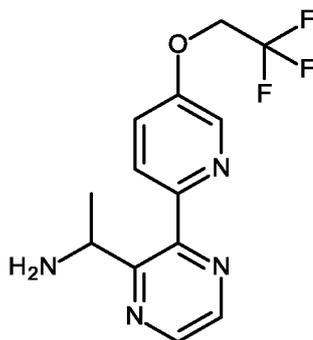


(I25)

К раствору трибутил-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]станнана (550 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 1-(3-хлорпиазин-2-ил)этанон (203 мг, 1,17 ммоль) и йодид меди(I) (40,4 мг, 0,212 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин. и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (61,4 мг, 0,0531 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в н-гексане) обеспечивала получение 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиазин-2-ил]этанона.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 8,85 (d, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 5 (q, 2H), 2,6 (s, 3H) ppm.

Получение 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)пиразин-2-ил]этанамин]этанона (I31)

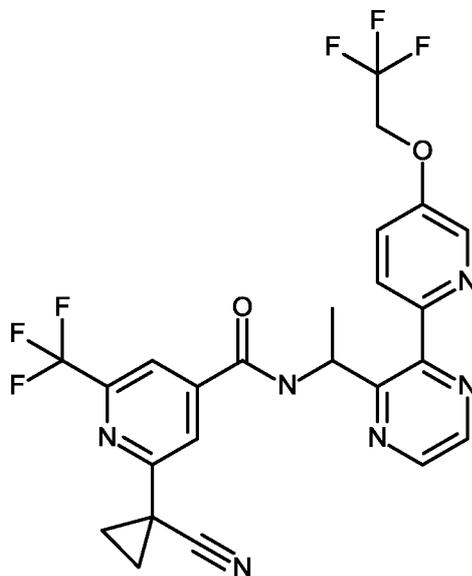


(I31)

К раствору 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)пиразин-2-ил]этанона (1,80 г, 5,45 ммоль) в насыщенном растворе ацетата аммония в этаноле (120 мл) при комнатной температуре добавляли цианоборогидрид натрия (1,01 г, 16,4 ммоль) и аммиак (30% в воде, 50 мл). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии с обращенной фазой (элюирование ацетонитрилом в воде) обеспечивала получение 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)пиразин-2-ил]этанамин]этанона.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,8 (s, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,2 (br s, 1H), 5 (q, 2H), 1,5 (m, 3H) ppm.

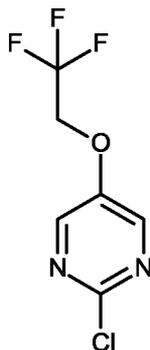
Получение 2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (соединения P23)



(P23)

- 5 К раствору 2-(1-цианоциклопропил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (85,9 мг, 0,302 ммоль) в толуоле (5 мл) по каплям добавляли при 0°C тионилхлорид (66 мкл, 0,0905 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок растворяли в дихлорметане (10 мл) и
- 10 добавляли при 0°C к раствору 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этанамина (100 мг, 0,302 ммоль) и триэтиламина (0,127 мл, 0,905 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и
- 15 концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в н-гексане) обеспечивала получение 2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-
- 20 карбоксамид.
- ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 9,5 (d, 1H), 8,75 (dd, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1h), 8 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 5,9 (t, 1H), 5 (q, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (dd, 3H) ppm.

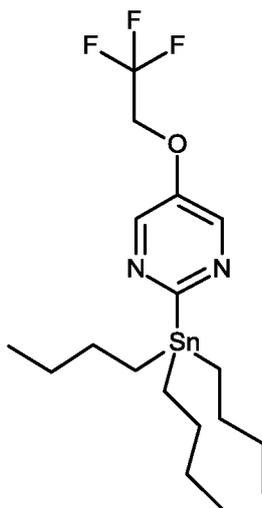
Получение 2-хлор-5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидина



К раствору 2-хлорпиримидин-5-ола (1,0 г, 7,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7,7 мл) добавляли карбонат цезия (3,2 г, 10 ммоль). 2,2,2-Трифторэтилтрифторметансульфонат (2,2 г, 9,2 ммоль) по каплям добавляли к смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, затем экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой четыре раза, затем соевым раствором, их высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в н-гексане) обеспечивала получение 2-хлор-5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидина в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ) δ ppm 4,46 - 4,52 (m, 2 H) 8,40 (s, 2 H)

^{19}F ЯМР (377 МГц, Хлороформ) δ ppm -73,74 (s)

15 Получение трибутил-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)]станнана

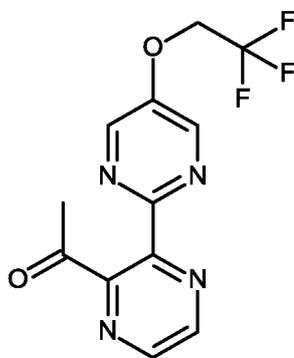
К раствору 2-хлор-5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидина (1,00 г, 4,70 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли бис(трибутилолово) (4,09 г, 7,06 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 минут, затем добавляли

тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,544 г, 0,470 ммоль) и реакционную смесь снова продували аргоном в течение еще 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии с применением нейтрального оксида алюминия (элюирование этилацетатом в н-гексане) обеспечивала получение трибутил-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]станнана.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,12 (q, 2H), 1,50-1,70 (m, 6H), 1,20-1,45 (m, 6H), 1,10-1,20 (m, 6H), 0,83-0,98 (m, 9H) ppm.

10

Получение 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанона (I24)



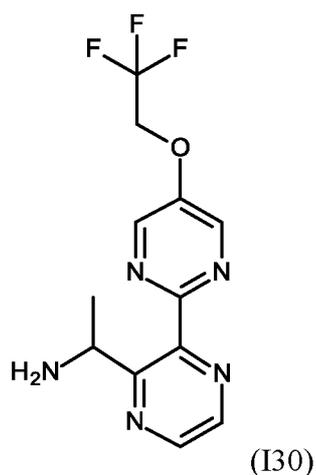
(I24)

К раствору трибутил-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]станнана (1,00 г, 2,14 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 1-(3-хлорпиразин-2-ил)этанон (0,402 г, 2,57 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин., затем добавляли йодид меди(I) (0,0815 г, 0,428 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,57 г, 2,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в н-гексане) обеспечивала получение 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанона.

масса/заряд = 299,1 [M+H]⁺

25

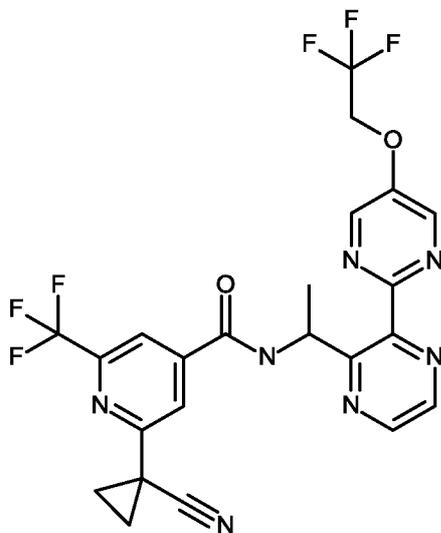
Получение 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанамин]этанона (I30)



К раствору 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанона (700 мг, 1,88 ммоль) в насыщенном растворе ацетата аммония в этаноле (100 мл) при комнатной температуре добавляли цианоборогидрид натрия (0,354 г, 5,63 ммоль) и аммиак (30% в воде, 30 мл). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали дихлорметаном. Водный слой концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии с обращенной фазой (элюирование ацетонитрилом в воде) обеспечивала получение 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанамин]этанона.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,95 (s, 2H), 8,60-9,00 (m, 2H), 7,8-8,30 (br s, 2H), 5,08-5,20 (m, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H), 1,5 (m, 3H) ppm.

Получение 2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (соединения Р34)

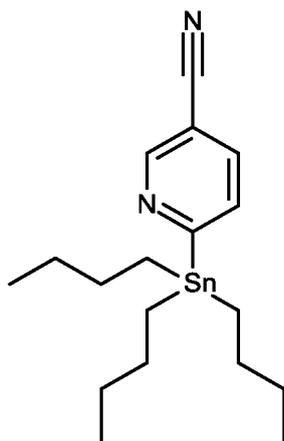


(P34)

К перемешиваемому раствору 1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этанамина (30,0 мг, 0,100 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,0 мл) добавляли 2-(1-цианоциклопропил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновую кислоту (0,0257 г, 0,100 ммоль), ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР®) (0,0957 г, 0,301 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,0389 г, 0,301 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и дважды экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии с обращенной фазой (колонка C18, градиент ацетонитрила в воде) обеспечивала получение 2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 9,45 (d, 1H), 8,82-8,90 (m, 2H), 8,75-8,80 (m, 1H), 8,68-8,75 (m, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 7,95-8,15 (m, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 5,00-5,15 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,56-1,65 (d, 3H) ppm.

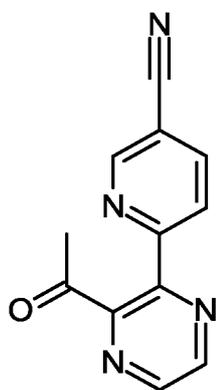
Получение 6-трибутилстаннилпиридин-3-карбонитрила



К раствору 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (250 мг, 1,80 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли гекса-н-бутилдитин (1,00 мл, 1,98 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 2 минут. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (146 мг, 0,126 ммоль) и смесь снова продували аргоном в течение еще 2 минут. Полученную реакционную смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии с применением нейтрального оксида алюминия (элюирование этилацетатом в гексане) обеспечивала получение 6-трибутилстаннилпиридин-3-карбонитрила.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,90-9,00 (m, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 1,45-1,65 (m, 4H), 1,25-1,40 (m, 7H), 1,10-1,20 (m, 5H), 0,80-0,95 (m, 9H) ppm.

Получение 6-(3-ацетилпиразин-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (I21)



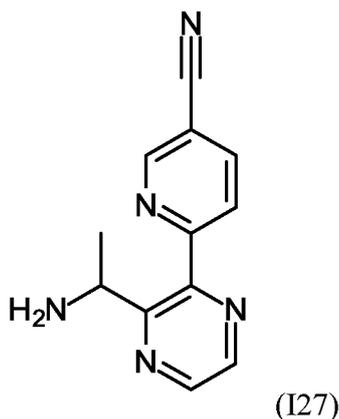
(I21)

К раствору 6-трибутилстаннилпиридин-3-карбонитрила (24,0 г, 48,8 ммоль) в толуоле (600 мл) добавляли 1-(4-хлорпиримидин-5-ил)этанон (9,18 г, 52,7 ммоль) и йодид меди(I) (1,86 г, 9,77 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (2,82 г, 2,44 ммоль).

5 Реакционную смесь нагревали до 95°C и перемешивали в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в гексане) обеспечивала получение 6-(3-ацетилпиразин-2-ил)пиридин-3-карбонитрила.

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ = 9,1 (m, 2H), 8,92 (m, 1H), 8,83 (m, 1H) 8,53 (d, 1H) 8,32 (d, 1H) 2,65 (s, 3H) ppm.

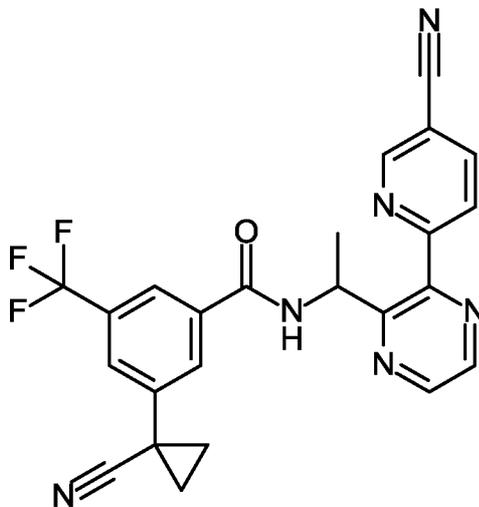
Получение 6-[3-(1-аминоэтил)пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила (I27)



15 К раствору 6-(3-ацетилпиразин-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (0,200 г, 0,803 ммоль) в насыщенном растворе ацетата аммония в этаноле (30 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор аммиака (20 мл) и цианоборогидрид натрия (154 мг, 2,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии с обращенной фазой (элюирование ацетонитрилом в воде) обеспечивала получение 6-[3-(1-аминоэтил)пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила.

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ = 9,22 (s, 1H), 8,85-8,95 (m, 2H), 8,50-8,60 (m, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H) 7,80-8,10 (br. s, 2H), 5,25-5,35 (m, 1H), 1,52 (d, 3H) ppm.

Получение 3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамида (P25)

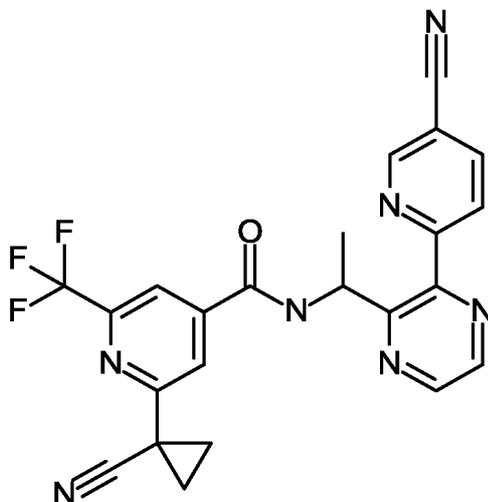


(P25)

К раствору 3-[циано(циклопропил)метил]-5-(трифторметил)бензойной кислоты
 5 (0,130 г, 0,459 ммоль) в толуоле (20 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,134 мл,
 1,83 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение
 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее концентрировали при
 пониженном давлении. Полученный осадок растворяли в дихлорметане (10 мл) и
 добавляли при 0°C к раствору 6-[3-(1-аминоэтил)пирозин-2-ил]пиридин-3-
 10 карбонитрила (0,126 г, 0,505 ммоль) и триэтиламина (0,258 мл, 1,83 ммоль) в
 дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в
 течение 2 часов. Затем ее разбавляли дихлорметаном и промывали водой.
 Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала
 15 посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в
 гексане) обеспечивала получение 3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-(5-циано-2-
 пиридил)пирозин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамида.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ = 9,28 (d, 1H), 9,15-9,20 (m, 1H), 8,72-8,80 (d, 1H), 8,65-
 8,72 (d, 1H), 8,45-8,55 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,78 (t,
 20 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 5H) ppm.

Получение 2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (соединения P16)



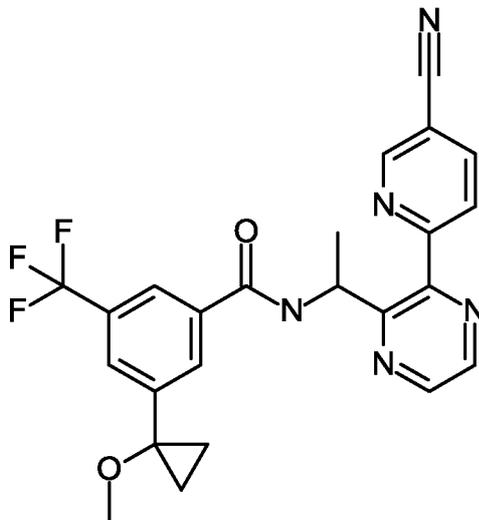
(P16)

В атмосфере аргона тионилхлорид (0,14 мл, 1,93 ммоль) добавляли по каплям к
 5 перемешиваемому раствору 2-(1-цианоциклопропил)-6-(трифторметил)пиридин-4-
 карбоновой кислоты (P17, 130 мг, 0,482 ммоль) в толуоле (20 мл) при 0°C. Раствор
 нагревали при 90°C в течение 2 ч., затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*.
 Остаток разбавляли в дихлорметане (10 мл) и добавляли к перемешиваемому раствору
 6-[3-(1-аминоэтил)пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила (121 мг, 0,482 ммоль) и
 10 триэтиламина (0,271 мл, 1,93 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную
 смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем разбавляли
 дихлорметаном и промывали с помощью воды. Органический слой высушивали над
 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
 Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с обращенной фазой
 15 (колонка C18, градиент ацетонитрила в воде) с получением 2-(1-цианоциклопропил)-N-
 [1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-
 карбоксамид в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ = 9,55 (d, 1H), 9,18 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,71 (d, 1H),
 8,52 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,71-1,80
 20 (m, 2H), 1,67 (d, 3H) ppm.

¹⁹F ЯМР (377 МГц, d6-DMSO) δ = -66,70 (s) ppm

Получение N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензамида (P50)

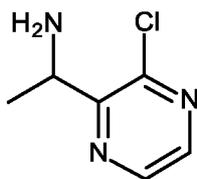


(P50)

Тионилхлорид (0,108 мл, 1,48 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому
 5 раствору 3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (I39, 130 мг, 0,493 ммоль) в толуоле (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли к раствору 6-[3-(1-аминоэтил)пиразин-2-ил]пиридин-
 10 3-карбонитрила (0,125 г, 0,542 ммоль) и триэтиламина (0,208 мл, 1,48 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала
 15 посредством хроматографии с обращенной фазой (колонка C18, градиент ацетонитрила в воде) обеспечивала получение N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензамида в виде грязно-белого твердого вещества.

1H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ = 9,12-9,35 (m, 2H), 8,75-8,80 (d, 1H), 8,68-8,75 (d, 1H),
 20 8,46-8,52 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,71-5,82 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,68 (d, 2H), 1,20-1,28 (m, 2H), 1,08-1,12 (m, 2H) ppm.

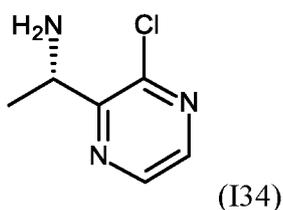
Получение 1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанамин



К раствору 1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанона (0,200 г, 1,28 ммоль) в метаноле (4,5 мл) при комнатной температуре добавляли ацетат аммония (0,995 г, 12,8 ммоль) и
 5 цианоборогидрид натрия (0,0591 г, 0,894 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (колонка C18, градиент ацетонитрила в воде) с получением 1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанамин.

10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,49$ (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 4,56 (q, 1H), 1,95 (br s, 2H), 1,44 (d, 3H) ppm

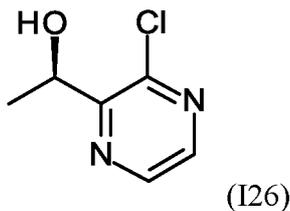
Получение (1S)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанамин (I34)



15 К раствору 1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанамин (202,2 мг, 1,20 ммоль) в трет-бутилметилом эфире (11 мл) добавляли Novozym® 435 (240 мг) с последующим добавлением этилметоксиацетата (1,44 мл, 12,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 40°C в течение 5,5 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный
 20 материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с градиентом метанола в дихлорметане) с получением (1S)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанамин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,49$ (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 4,56 (q, 1H), 1,73 (br s, 2H), 1,44 (d, 3H) ppm

25 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -32,3° (c: 1,157, CHCl_3)

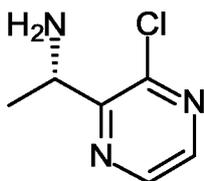
Получение (1R)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанола (I26)

1-(3-Хлорпипразин-2-ил)этанон (157 мг, 1,00 ммоль) растворяли в дихлорметане (10,0 мл), и из колбы откачивали воздух и заполняли аргоном три раза. Затем добавляли
 5 RuBF₄[(R,R)-TsDPEN](*n*-цимол) (0,0362 г, 0,0526 ммоль). Охлажденный раствор триэтиламина (0,348 мл, 2,50 ммоль) и муравьиную кислоту (0,160 мл, 4,29 ммоль) по каплям добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле
 10 (элюирование с градиентом этилацетата в циклогексане) с получением (1R)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,49 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,81 (d, 1H), 1,52 (d, 3H) ppm

Хиральная SFC (способ 2): 1,98 мин. (минорный энантиомер), 2,55 мин. (основной энантиомер); ee = 85%

15

Получение (1S)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанамин (I34)

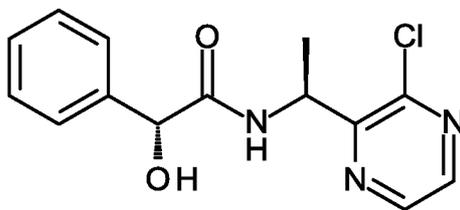
(1R)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанол (87,8 мг, 0,554 ммоль) растворяли в
 20 тетрагидрофуране (1,9 мл). Затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,10 мл, 0,66 ммоль) по каплям добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением дифенилфосфина (0,130 мл, 0,585 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 19 часов. Добавляли тетрагидрофуран (1,4 мл) с последующим добавлением трифенилфосфина (179,4 мг, 0,677 ммоль). Реакционную смесь
 25 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (0,15 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 46 часов. Реакционную смесь концентрировали до объема 1 мл, затем разбавляли

дихлорметаном. Добавляли 1 М хлористоводородную кислоту, затем водный слой промывали дихлорметаном. Водный слой подщелачивали до pH = 14 с помощью 4 М раствора гидроксида натрия и экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с градиентом метанола в дихлорметане) с получением (1S)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)этанамина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,49 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 4,56 (q, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,44 (d, 3H) ppm

10 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -26,0° (c: 0,960, CHCl_3)

Получение (2R)-N-[(1S)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил]-2-гидрокси-2-фенилацетамида



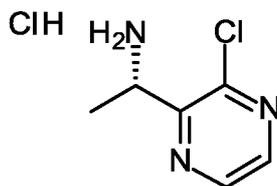
К раствору гидрохлорида 1-(3-хлорпиразин-2-ил)этанамина (700 мг, 3,61 ммоль) в дихлорметане (18 мл) добавляли (R)-(-)-миндальную кислоту (610 мг, 3,97 ммоль), N-этилдиизопропиламин (1,26 мл, 7,21 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (50,8 мг, 0,361 ммоль) и N,N'-дицилогексилкарбодиимид (844 мг, 3,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали с помощью дихлорметана. Органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование метанолом в дихлорметане) обеспечивала получение (2R)-N-[(1R)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил]-2-гидрокси-2-фенилацетамида и (2R)-N-[(1R)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил]-2-гидрокси-2-фенилацетамида.

25 Относительную стереохимическую конфигурацию (2R)-N-[(1R)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил]-2-гидрокси-2-фенилацетамида определяли посредством рентгеноструктурной кристаллографии (посредством кристаллизации из смеси ацетонитрил/вода).

Данные анализа для (2R)-N-[(1R)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)этил]-2-гидрокси-2-фенилацетамида:

30 LCMS: Rt 0,74, масса/заряд = 291 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Получение гидрохлорида (1S)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанамин



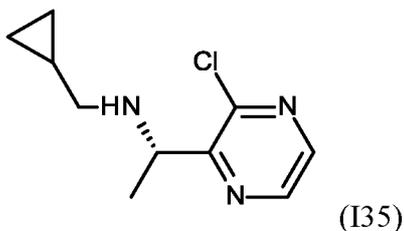
5 Раствор (2R)-N-[(1S)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этил]-2-гидрокси-2-фенилацетамид (0,93 г, 3,2 ммоль) в хлористоводородной кислоте (32% в воде, 13 мл) нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подщелачивали с помощью 3 н. гидроксида натрия и разбавляли и экстрагировали с помощью этилацетата. Водный слой высушивали сублимацией в течение ночи и полученное твердое вещество

10 суспендировали в ацетоне. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло растворяли в этилацетате и добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту. Появлялся осадок, его фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением требуемого продукта.

LCMS: Rt 0,19, масса/заряд = 158 (M+H+).

15

Получение (1S)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)-N-(циклопропилметил)этанамин (I35)



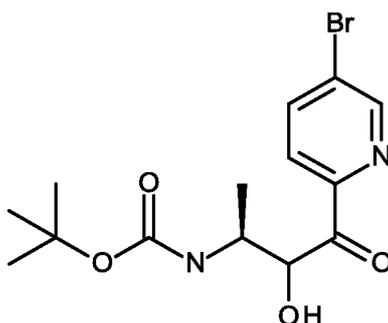
Триацетоксиборгидрид натрия (59,4 мг, 0,267 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)этанамин (30,0 мг, 0,190 ммоль),

20 циклопропанкарбоксилальдегида (15,0 мг, 0,209 ммоль) и уксусной кислоты (0,0109 мл, 0,190 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,95 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана. Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в циклогексане) с получением (1S)-1-(3-хлорпипразин-2-ил)-N-(циклопропилметил)этанамин. ¹H ЯМР (400 МГц, растворитель) δ = -0,03 - 0,10 (m, 2H)

25

0,38 - 0,52 (m, 2H) 0,83 - 1,00 (m, 1H) 1,40 (d, 3 H) 2,07 (dd, 1H) 2,15 - 2,29 (m, 1H) 2,53 (dd, 1H) 4,39 (q, 1H) 8,26 (d, 1H) 8,51 (d, 1H) ppm
 $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ (c 0,327, CHCl₃)

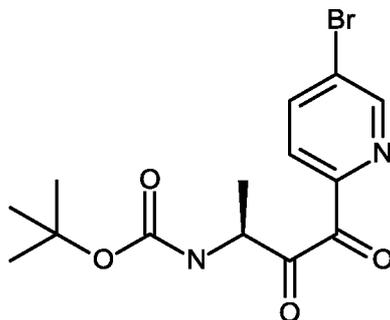
5 Получение трет-бутил-N-[(1S)-3-(5-бром-2-пиридил)-2-гидрокси-1-метил-3-оксопропил]карбамата



В круглодонной колбе получали раствор трет-бутил-N-[(1S)-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (CAS 79069-50-4, 1,07 г, 6,18 ммоль) в дихлорметане (12 мл). Из колбы откачивали воздух и заполняли аргоном три раза. Затем последовательно добавляли бромид 2-(3-бензил-4-метилтиазол-3-ий-5-ил)этанола (0,388 г, 1,24 ммоль), 5-бромпиридин-2-карбальдегид (CAS 31181-90-5, 1,81 г, 9,27 ммоль) и дихлорметан (6 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (2,16 мл, 12,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Ее гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в циклогексане) обеспечивала получение трет-бутил-N-[(1S)-3-(5-бром-2-пиридил)-2-гидрокси-1-метил-3-оксопропил]карбамата в виде оранжевой смолы.

LCMS: Rt 0,98, масса/заряд = 359-361 (M+H⁺) (паттерн брома); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 1,37 - 1,40$ (m, 3H) 1,43 - 1,44 (m, 9H) 4,34 - 4,69 (m, 2H) 5,22 - 5,36 (m, 1H) 7,86 - 8,08 (m, 2H) 8,73 (d, J = 2,20 Гц, 1H) ppm.

Получение трет-бутил-N-[(1S)-3-(5-бром-2-пиридил)-1-метил-2,3-диоксопропил]карбамата

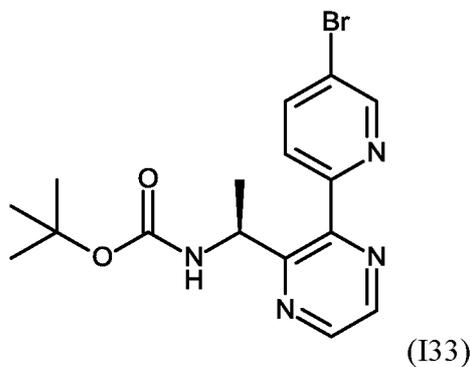


К раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-(5-бром-2-пиридил)-2-гидрокси-1-метил-3-
 5 оксопропил]карбамата (15,2 г, 42,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и
 диметилсульфоксиде (20 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (21,8 мл,
 127 ммоль, 3,00 экв.) и комплекс триоксида серы с пиридином (13,9 г, 84,6 ммоль,
 2,00 экв.) в виде двух порций. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1
 10 часа. Ее гасили водой и разбавляли дихлорметаном и 1 н. хлористоводородной
 кислотой. Водный слой дважды экстрагировали с помощью дихлорметана.
 Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала с
 помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в
 циклогексане) обеспечивала получение трет-бутил-N-[(1S)-3-(5-бром-2-пиридил)-1-
 15 метил-2,3-диоксопропил]карбамата в виде оранжевого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,36 - 1,41 (m, 9H) 1,45 - 1,48 (m, 3H) 4,82 - 4,96 (m, 1H)
 5,10 (br s, 1H) 7,91 - 8,00 (m, 1H) 8,01 - 8,11 (m, 1H) 8,79 (d, J = 1,83 Гц, 1H) ppm.

Получение трет-бутил-N-[(1S)-1-[3-(5-бром-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]карбамата

20 (I33)



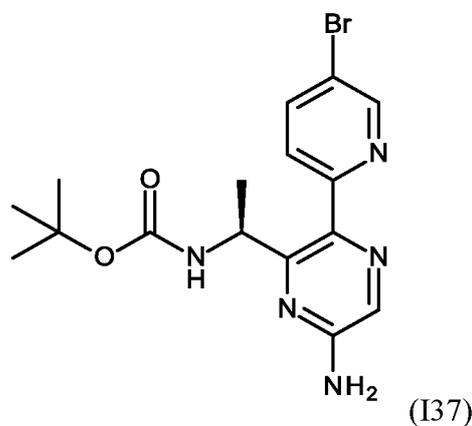
К раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-(5-бром-2-пиридил)-1-метил-2,3-диоксопропил]карбамата (375 мг, 1,05 ммоль) в этаноле (22 мл) добавляли этилендиамин (0,36 мл, 5,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов в присутствии воздуха. Ее концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в циклогексане) обеспечивала получение трет-бутил-N-[(1S)-1-[3-(5-бром-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]карбамата в виде бесцветной смолы.

LCMS: Rt 1,09, масса/заряд = 379-381 (M+H⁺) (паттерн брома);

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,33 - 1,45 (m, 9H) 1,52 - 1,56 (m, 3H) 5,65 - 5,83 (m, 2H) 7,96 - 8,02 (m, 2H) 8,53 - 8,60 (m, 2H) 8,79 (dd, J = 2,20, 1,10 Гц, 1H) ppm.

Хиральная SFC (способ 1): 1,80 мин. (основной энантиомер), 1,11 мин. (минорный энантиомер); ee = 92%

15 Получение трет-бутил-N-[(1S)-1-[6-амино-3-(5-бром-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]карбамата (I37)

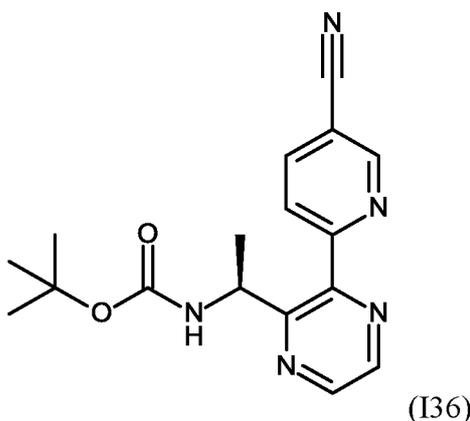


К раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-(5-бром-2-пиридил)-1-метил-2,3-диоксопропил]карбамата (500 мг, 0,894 ммоль) в изопропанол (13,4 мл) добавляли дигидробромид 2-аминоацетамидина (1,21 г, 4,11 ммоль). Добавляли ацетат калия (266 мг, 2,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов в присутствии воздуха. Реакционную смесь гасили водой и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии с обращенной фазой (C18, элюирование ACN в воде)

обеспечивала получение трет-бутил-N-[(1S)-1-[6-амино-3-(5-бром-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]карбамата.

LCMS: Rt 1,00, масса/заряд = 394-396 (M+H⁺) (паттерн брома); ¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ = 1,45 (br s, 9H) 1,47 (d, J=6,7 Гц, 3H) 4,84 (br s, 2H) 5,66 - 5,74 (m, 1H) 5,89 (br s, 1H) 7,86 - 7,88 (m, 1H) 7,89 (br d, J=2,0 Гц, 1H) 7,90 (s, 1H) 8,72 (s, 1H) ppm

Получение трет-бутил-N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]карбамата (I36)



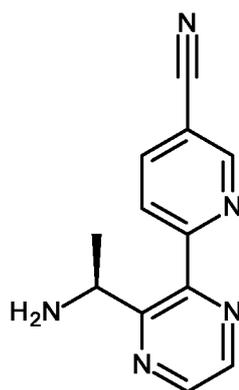
10 Дегазированный 1,4-диоксан (9,20 мл) добавляли к смеси трет-бутил-N-[(1S)-1-[3-(5-бром-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]карбамата (1,396 г, 3,681 ммоль), феррицианида калия (1,224 г, 3,681 ммоль), tBuXPhos Pd-G3 (0,151 г, 0,184 ммоль) и tBuXPhos (0,082 г, 0,18 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли дегазированный раствор ацетата калия (0,05 М в воде, 9,20 мл, 0,500 ммоль) и смесь

15 перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, затем трижды экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в циклогексане) с получением трет-бутил-N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]карбамата

20 в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,38 (br s, 9H), 1,55 (d, 3H), 5,66 - 5,78 (m, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,93 - 9,04 (m, 1H) ppm.

Получение 6-[3-[(1S)-1-аминоэтил]пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила (I32)

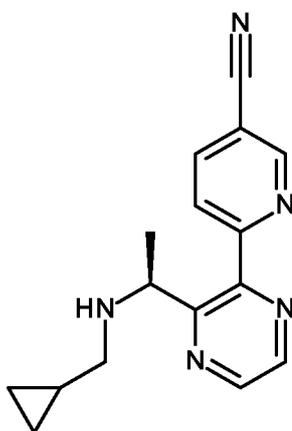


(I32)

Трифторуксусную кислоту (0,69 мл, 8,7 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]карbamата (0,520 г, 1,60 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в дихлорметане, затем промывали с помощью насыщенного водного раствора карбоната натрия, высушивали над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo* с получением 6-[3-[(1S)-1-аминоэтил]пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила.

LCMS (способ 1): Rt 0,28, масса/заряд = 226 [M+H]⁺
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,48 (d, J=6,60 Гц, 3H) 1,96 (s, 2H) 4,74 (q, J=6,60 Гц, 1H) 8,09 - 8,14 (m, 1H) 8,19 - 8,23 (m, 1H) 8,55 (d, J=2,57 Гц, 1H) 8,65 (d, J=2,20 Гц, 1H) 8,97 (dd, J=2,20, 0,73 Гц, 1H) ppm

15 Получение 6-[3-[(1S)-1-(циклопропилметиламино)этил]пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила (I33)



(I33)

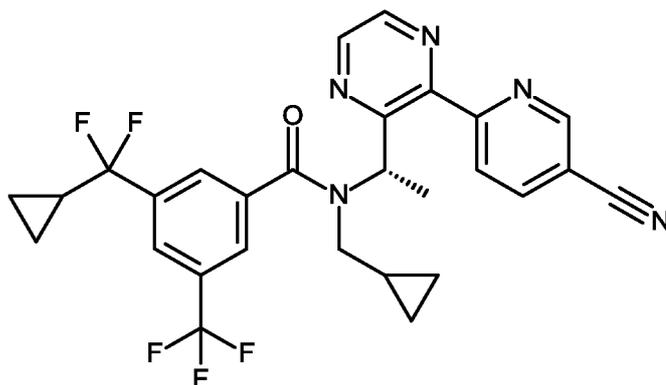
К раствору 6-[3-[(1S)-1-аминоэтил]пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила (0,200 г, 0,888 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (4,4 мл) добавляли циклопропанкарбокcальдегид

(0,0745 мл, 0,977 ммоль), уксусную кислоту (0,051 мл, 0,89 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,277 г, 1,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в циклогексане) обеспечивала получение 6-[3-[(1S)-1-(циклопропилметиламино)этил]пиазин-2-ил]пиадин-3-карбонитрила в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = -0,05 (dd, 2H) 0,39 (td, 2H) 0,81 - 0,94 (m, 1H) 1,50 (d, 3H) 1,98 (dd, 1H) 2,44 (dd, 1H) 2,49 - 2,89 (m, 1H) 4,73 (q, 1H) 8,11 - 8,18 (m, 1H) 8,20 - 8,27 (m, 1H) 8,57 (d, 1H) 8,69 (d, 1H) 9,00 (dd, 1H) ppm

Получение N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиадинил)пиазин-2-ил]этил]-3-

[циклопропил(дифтор)метил]-N-(циклопропилметил)-5-(трифторметил)бензамида (P43)



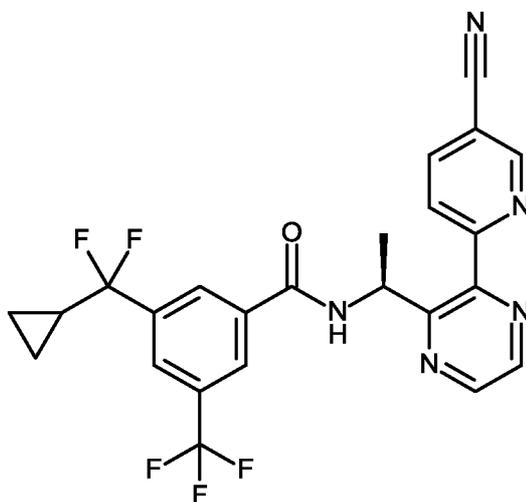
(P43)

Оксалилхлорид (0,0375 мл, 0,428 ммоль) добавляли к раствору 3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензойной кислоты (0,0800 г, 0,286 ммоль) в дихлорметане (0,87 мл), содержащем одну каплю N,N-диметилформаида. Через один час реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный ацилхлорид растворяли в этилацетате (1,1 мл) и добавляли 6-[3-[(1S)-1-(циклопропилметиламино)этил]пиазин-2-ил]пиадин-3-карбонитрил (0,0797 г, 0,286 ммоль) и водный раствор бикарбоната натрия (1 н., 1,14 мл, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Слои разделяли, водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле

(элюирование этилацетатом в циклогексане) обеспечивала получение N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-(циклопропилметил)-5-(трифторметил)бензамида.

¹H ЯМР (400 МГц, TFA-d1) δ = -0,23 - 0,05 (m, 2H) 0,35 - 0,57 (m, 2H) 0,60 - 0,78 (m, 3H) 0,76 - 1,04 (m, 2H) 1,14 - 1,31 (m, 1H) 1,32 - 1,47 (m, 1H) 1,53 - 1,68 (m, 1H) 2,03 - 2,17 (m, 3H) 3,29 - 3,46 (m, 1H) 3,54 - 3,73 (m, 1H) 6,32 - 6,50 (m, 1H) 7,67 - 7,83 (m, 2H) 7,90 - 8,06 (m, 1H) 8,61 - 8,82 (m, 2H) 9,08 (br s, 1H) 9,18 - 9,38 (m, 2H) ppm; LCMS (способ 1): Rt 1,21, масса/заряд = 542 [M+H]⁺; $[\alpha]_D^{20}$: +152° (c: 0,477, CHCl₃)

10 Получение N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензамида (P42)



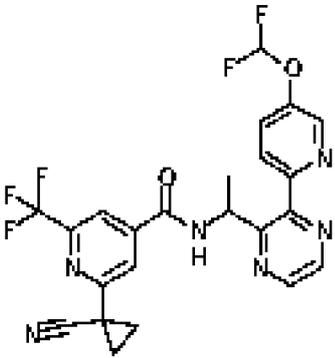
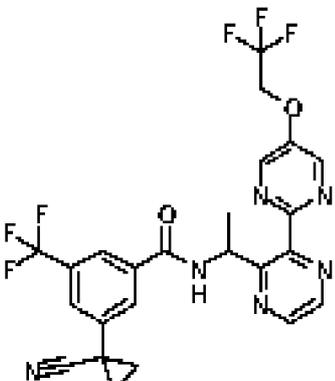
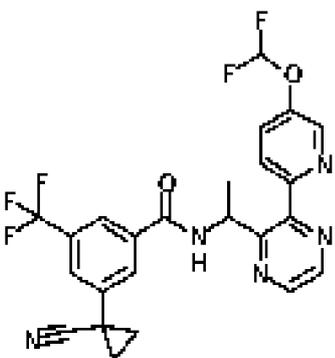
(P42)

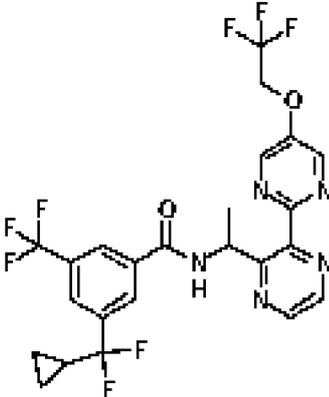
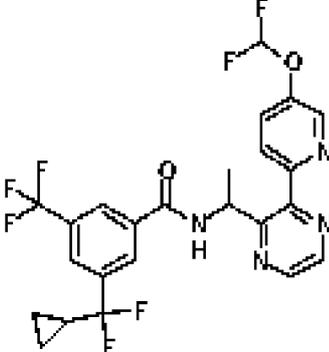
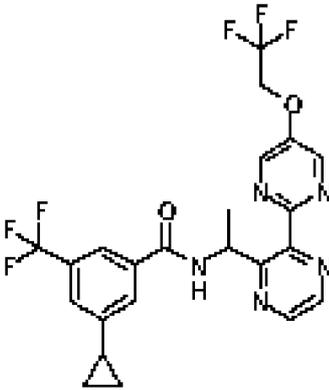
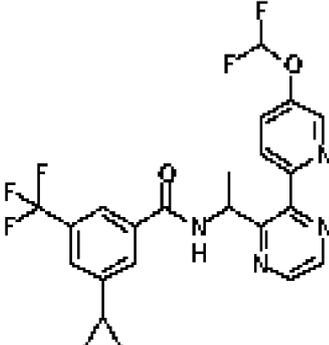
Оксалилхлорид (0,0375 мл, 0,428 ммоль) добавляли к раствору 3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензойной кислоты (0,0800 г, 0,286 ммоль) в дихлорметане (0,87 мл), содержащем одну каплю N,N-диметилформамида. Через один час реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный ацилхлорид растворяли в этилацетате (1,1 мл), и добавляли 6-[3-[(1S)-1-аминоэтил]пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил (0,0643 г, 0,286 ммоль) и водный раствор бикарбоната натрия (1 н., 1,14 мл, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Слои разделяли, водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в циклогексане) обеспечивала получение N-[(1S)-1-[3-(5-

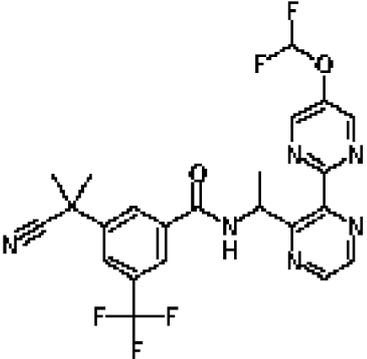
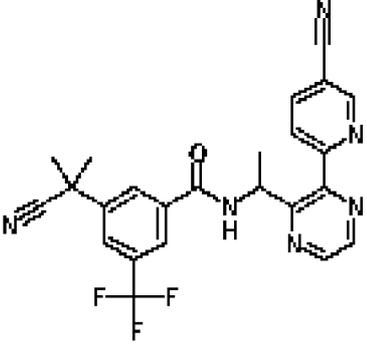
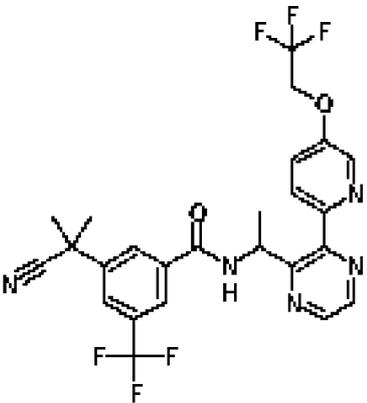
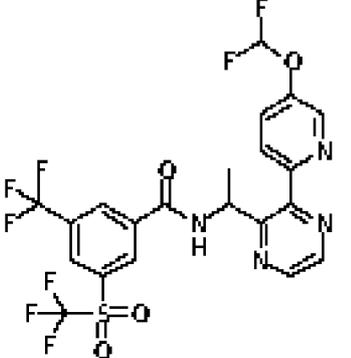
циано-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]-3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензамида.

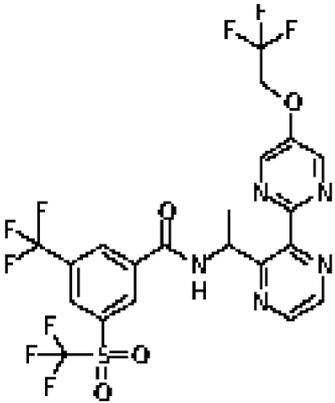
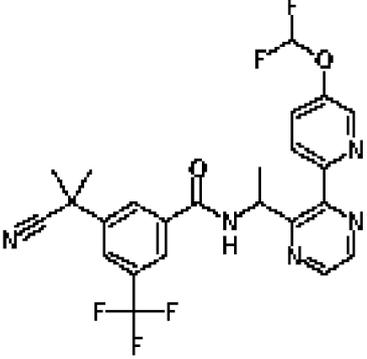
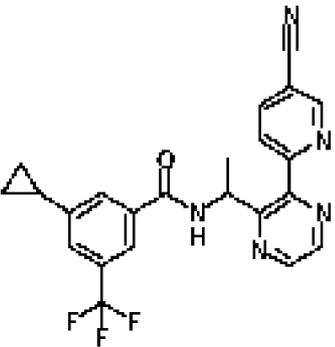
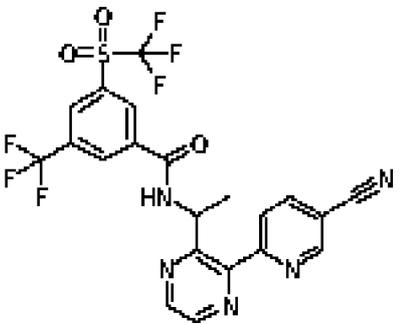
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 0,71 - 0,79 (m, 2H) 0,81 - 0,88 (m, 2H) 1,47 - 1,60 (m, 1H) 1,72 (d, 3H) 6,27 - 6,37 (m, 1H) 7,63 (br d, 1H) 7,93 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,17 - 8,22 (m, 1H) 8,38 (dd, 1H) 8,69 (q, 2H) 9,08 (dd, 1H) ppm; LCMS (способ 1): R_t 1,13, масса/заряд = 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_D^{20}$: +145° (c: 0,707, CHCl_3)

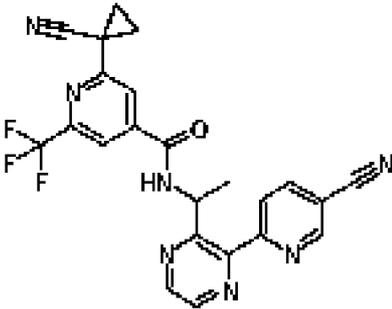
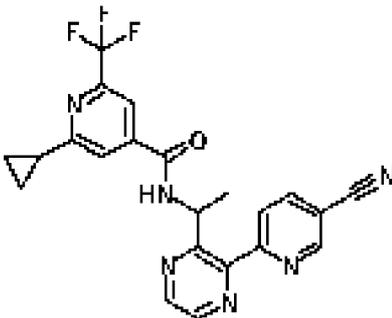
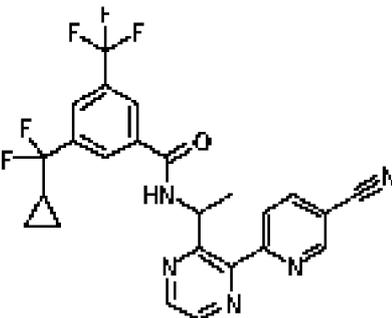
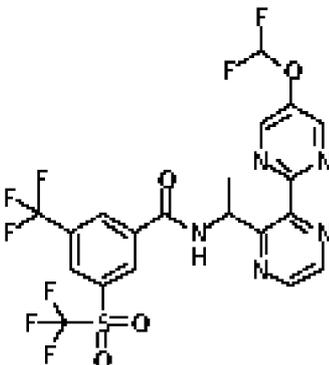
Таблица Р. Примеры соединений формулы I

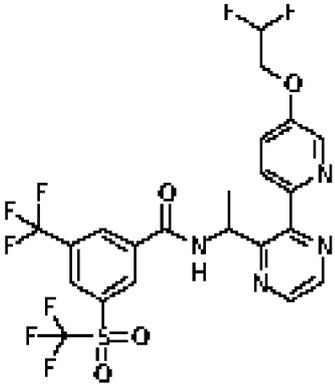
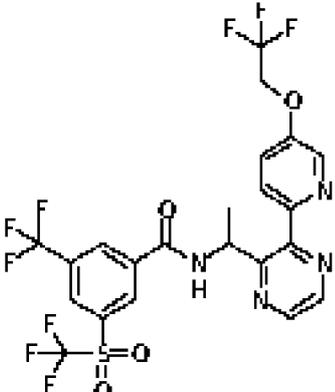
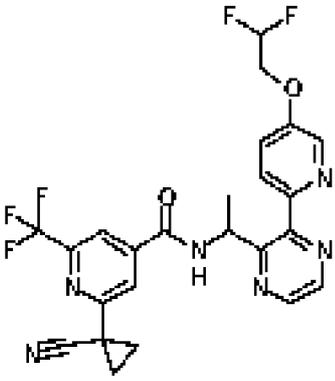
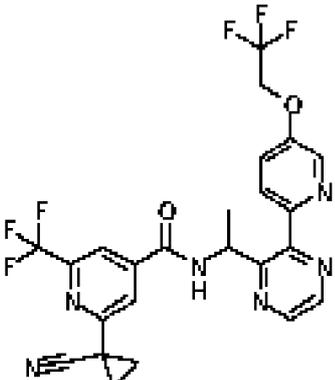
Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P1	2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]пирозин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					140 - 150
P2	3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пирозин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					160 - 164
P3	3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]пирозин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					120 - 130

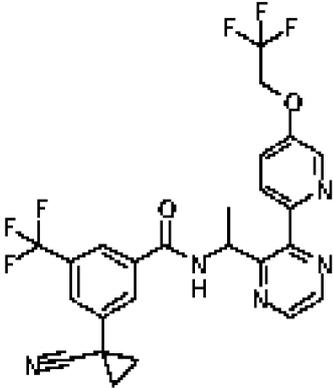
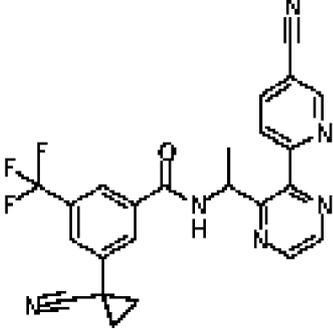
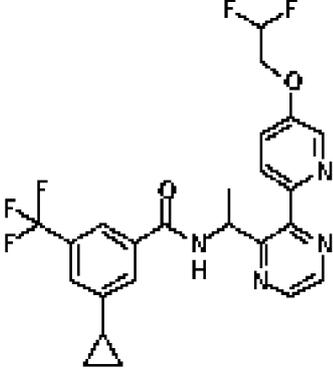
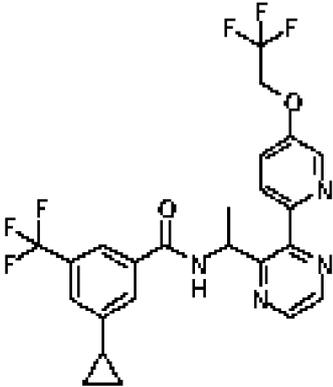
Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P4	3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					145 - 150
P5	3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					120 - 130
P6	3-циклопропил-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					66 - 70
P7	3-циклопропил-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					130 - 140

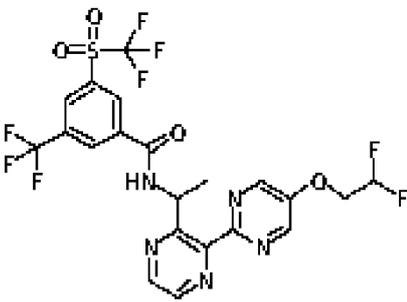
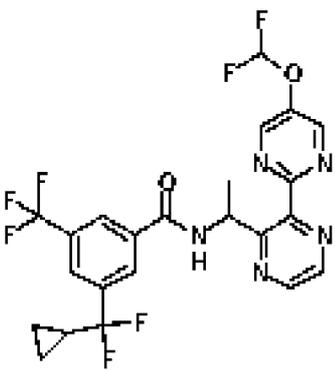
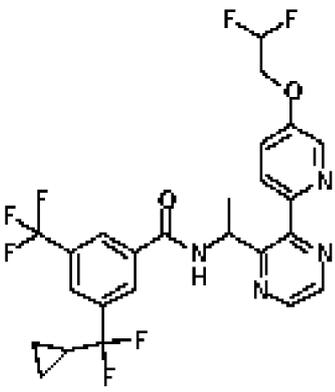
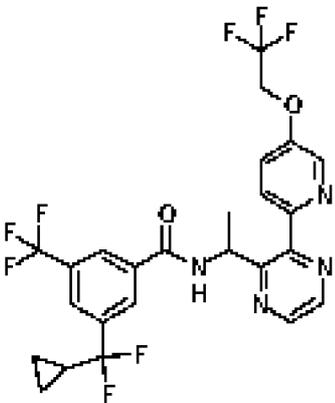
Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P8	3-(1-циано-1-метилэтил)-N-[1-[3-[5-(диформетокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этил]-5-(триформетил)бензамид					130 - 140
P9	3-(1-циано-1-метилэтил)-N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-5-(триформетил)бензамид					135 - 140
P10	3-(1-циано-1-метилэтил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					120 - 125
P11	N-[1-[3-[5-(диформетокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этил]-3-(триформетил)-5-(триформетилсульфонил)бензамид					180 - 190

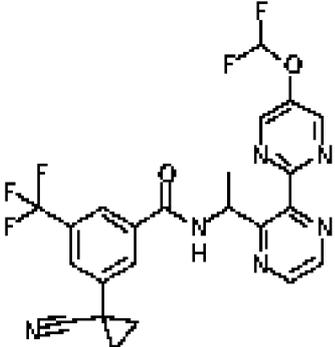
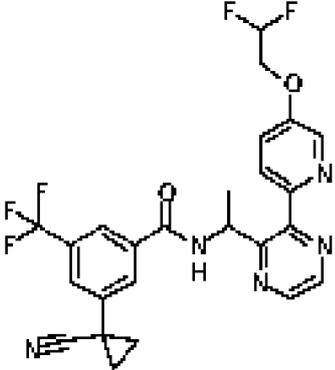
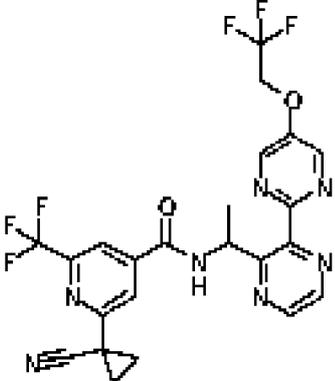
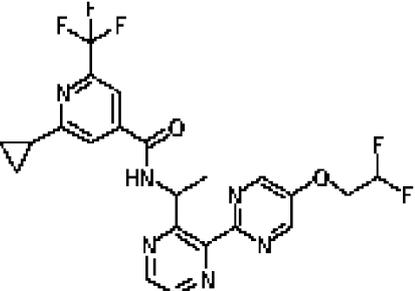
Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P12	N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензамид					180 - 185
P13	3-(1-циано-1-метил-этил)-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					130 - 140
P14	N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-циклопропил-5-(трифторметил)бензамид					190 - 195
P15	N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензамид					165 - 170

Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P16	2-(1-цианопропил)-N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					150 - 155
P17	N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					210 - 215
P18	N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]-3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензамид					160 - 165
P19	N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пирозин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензамид					130 - 135

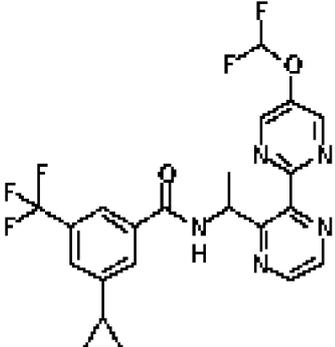
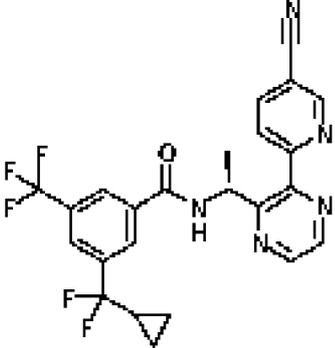
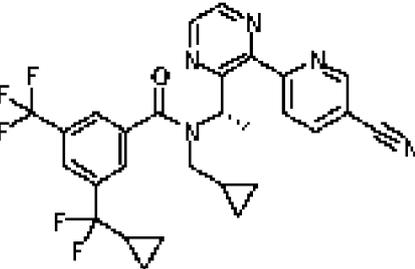
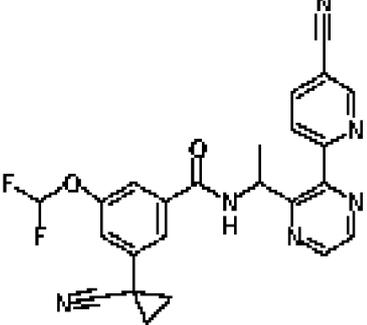
Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P20	N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензамид					140 - 145
P21	N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензамид					130 - 135
P22	2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиридил)пиразин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					115 - 120
P23	2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)пиразин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					120 - 125

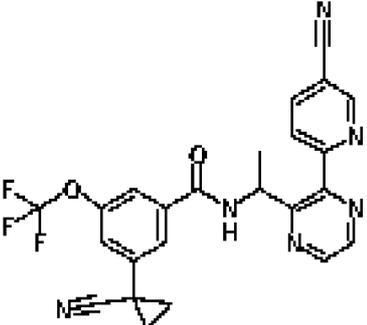
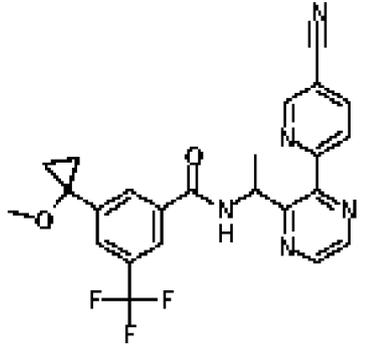
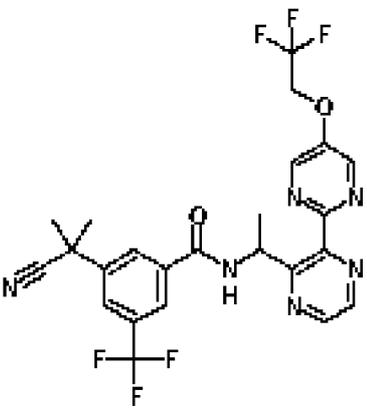
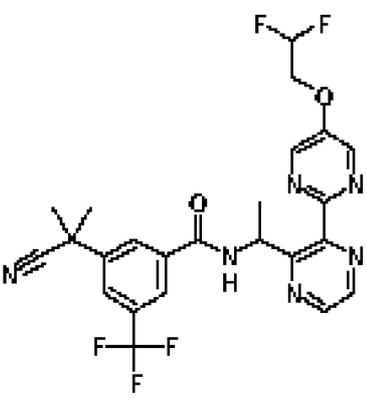
Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P24	3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					140 - 145
P25	3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					170 - 175
P26	3-циклопропил-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					100 - 105
P27	3-циклопропил-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					110 - 115

Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P28	N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензамид					185 - 188
P29	3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					120 - 125
P30	3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиридил)пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					130 - 135
P31	3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					130 - 135

Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P32	3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					100 - 105
P33	3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)-2-пиридил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					130 - 135
P34	2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					68 - 72
P35	2-циклопропил-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					132 - 135

Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P36	2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					70 - 75
P37	3-циклопропил-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					54 - 58
P38	N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-3-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)циклопропил]бензамид					115 - 120
P39	3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					118 - 123
P40	2-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид					58 - 63

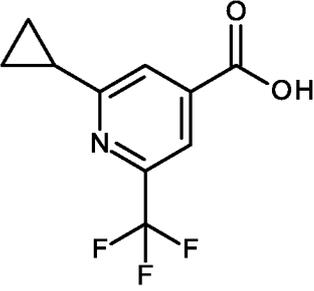
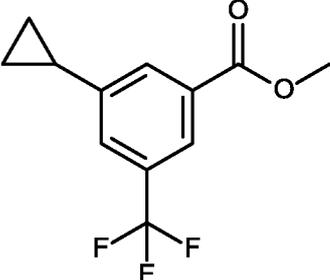
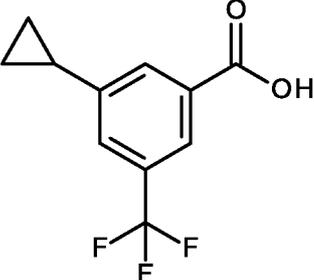
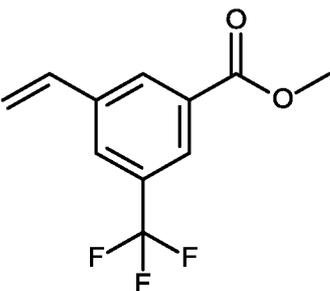
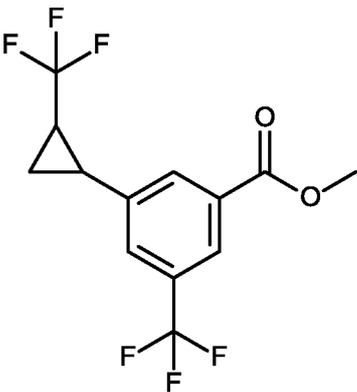
Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P41	3-циклопропил-N-[1-[3-[5-(диформетокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					90 - 95
P42	N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиазин-2-ил]этил]-3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензамид		1,13	488,0	1	
P43	N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиазин-2-ил]этил]-3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-(циклопропилметил)-5-(трифторметил)бензамид		1,21	542,6	1	
P44	3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-[5-(диформетокси)пиримидин-2-ил]пиазин-2-ил]этил]-5-(диформетокси)бензамид					140 - 150

Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P45	3-(1-цианоциклопропил)-N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]-5-(трифторметокси)бензамид					160 - 170
P46	N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензамид					140 - 150
P47	3-(1-циано-1-метилэтил)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)пирозин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					170 - 175
P48	3-(1-циано-1-метилэтил)-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)пирозин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					145 - 148

Номер элемента списка	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	[M+H] (измеренное)	Способ	MP °C
P49	3-(1-цианопропил)-N-[1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этил]-5-(трифторметил)бензамид					65 - 70
P50	N-[1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензамид					140 - 150

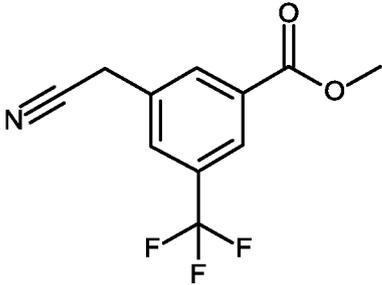
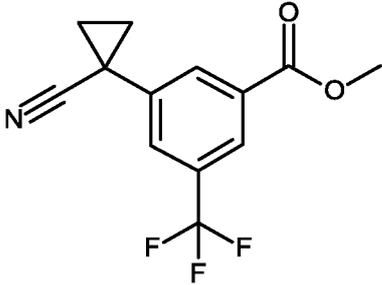
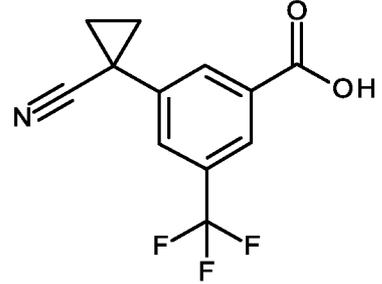
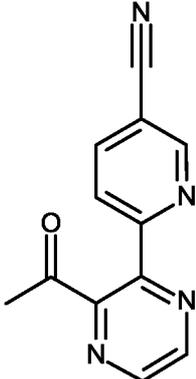
Таблица I. Таблица промежуточных соединений

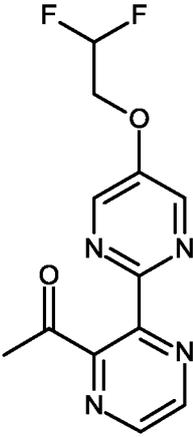
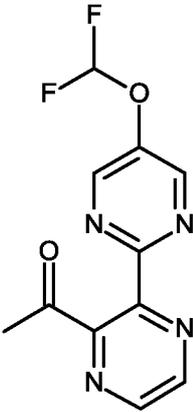
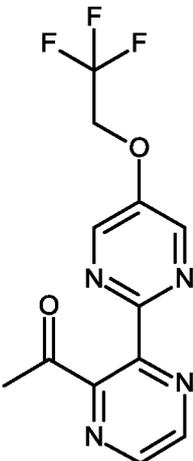
Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
I1	метил-2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат					1)
I2	метил-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат		1,12	246 [M+H] ⁺	1	

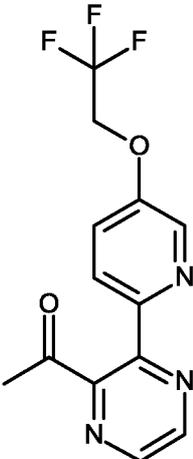
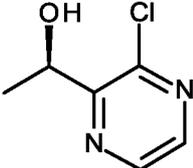
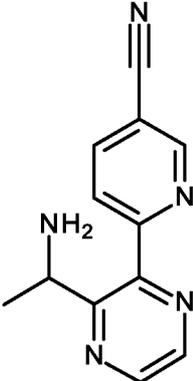
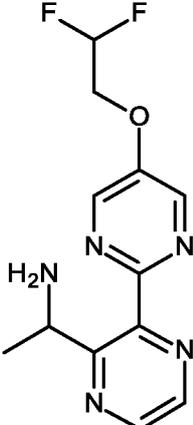
Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
13	2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновая кислота		0,94	232 [M+H] ⁺	1	
14	метил-3-циклопропил-5-(трифторметил)бензоат					2)
15	3-циклопропил-5-(трифторметил)бензойная кислота		0,99	229 [M-H] ⁻	1	
16	метил-3-(трифторметил)-5-винилбензоат					3)
17	метил-3-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)циклопропил]бензоат					4)

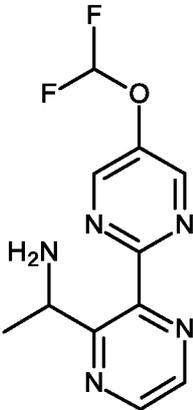
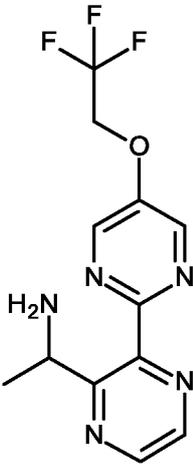
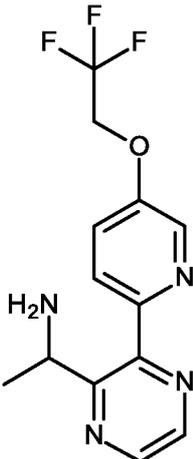
Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
18	3-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)циклопропил]бензойная кислота		1,04	297 [M-H] ⁻	1	
19	метил-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфанил)бензоат					5)
110	метил-3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензоат					6)
111	3-(трифторметил)-5-(трифторметилсульфонил)бензойная кислота					7)
112	метил-3-(циклопропанкарбонил)-5-(трифторметил)бензоат					8)

Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
П13	метил-3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензоат					9)
П14	3-[циклопропил(дифтор)метил]-5-(трифторметил)бензойная кислота		1,03	279 [M-H] ⁻	1	
П15	метил-2-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат		1,01	317 [M+H] ⁺	1	
П16	метил-2-(цианометил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат					10)
П17	2-(1-цианоциклопропил)-6-(трифторметил)пиридин-4-карбоновая кислота		0,89	255 [M-H] ⁻	1	

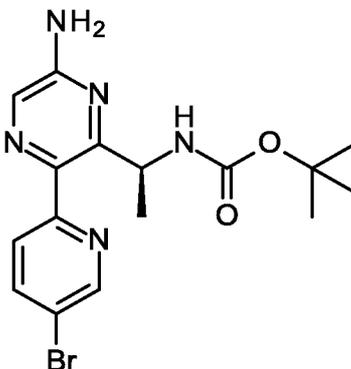
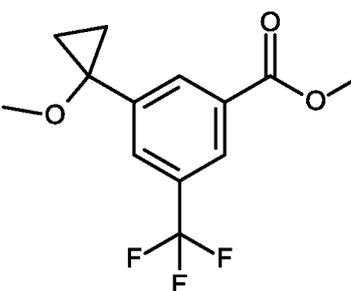
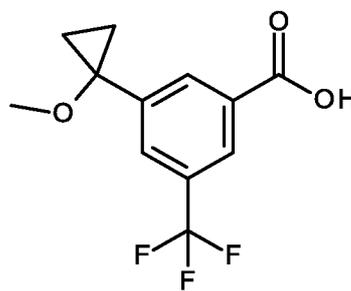
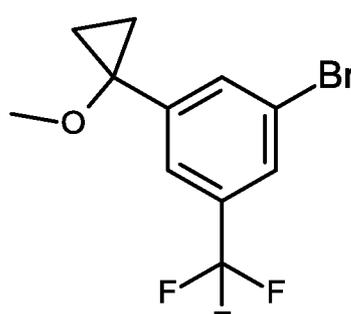
Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
I18	<u>метил-3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензоат</u>					11)
I19	<u>метил-3-(1-цианоциклопропил)-5-(трифторметил)бензоат</u>					12)
I20	<u>3-(1-цианоциклопропил)-5-(трифторметил)бензойная кислота</u>					13)
I21	6-(3-ацетилпиразин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил		0,73	225,1	1	

Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
I22	1-[3-[5-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанон					14)
I23	1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанон					15)
I24	1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-2-ил)пиразин-2-ил]этанон			299,1 [M+H] ⁺		

Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
I25	1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этанон					16)
I26	(1R)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)этанол		0,40	159/160 [M+H] ⁺	1	
I27	6-[3-(1-аминоэтил)пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил					17)
I28	1-[3-[5-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанамин					18)

Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
I29	1-[3-[5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанамин					19)
I30	1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]пиразин-2-ил]этанамин					20)
I31	1-[3-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-пиридил]пиразин-2-ил]этанамин					21)

Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
I32	6-[3-[(1S)-1-аминоэтил]пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил		0,28	226[M+H] ⁺	1	
I33	6-[3-[(1S)-1-(циклопропилметиламино)этил]пиразин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил					22)
I34	(1S)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)этанамин		0,17	158 [M+H] ⁺	1	
I35	(1S)-1-(3-хлорпиразин-2-ил)-N-(циклопропилметил)этанамин		0,26	212 [M+H] ⁺	1	
I36	<u>трет-бутил-N-[(1S)-1-[3-(5-циано-2-пиридил)пиразин-2-ил]этил]карбамат</u>					23)

Номер	Название согласно IUPAC	СТРУКТУРА	RT (мин)	масса/ заряд (измеренное)	Способ	ЯМР
I37	трет-бутил-N-[(1S)-1-[6-амино-3-(5-бром-2-пиридил)пирозин-2-ил]этил]карбамат		0,99	394/396 [M+H] ⁺ (паттерн брома)	1	
I38	метил-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензоат					24)
I39	3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензойная кислота					25)
I40	1-бром-3-(1-метоксициклопропил)-5-(трифторметил)бензол					26)

1) ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 4,04 (s, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (d, *J* = 1,10 Гц, 1 H).

2) ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 0,76 - 0,85 (m, 2 H) 1,06 - 1,15 (m, 2 H) 2,03 (tt, *J*₁ = 8,39 Гц, *J*₂ = 5,00 Гц, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,08 (d, *J* = 0,73

5 Гц, 1 H).

- ^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ ppm: -62,75 (s, 3 F).
- 3) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 3,98 (s, 3 H) 5,47 (d, $J = 11,00$ Гц, 1 H) 5,93 (d, $J = 17,61$ Гц, 1 H) 6,79 (dd, $J_1 = 17,42$ Гц, $J_2 = 10,82$ Гц, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H).
- 5 4) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 1,25 - 1,34 (m, 1 H) 1,48 - 1,55 (m, 1 H) 1,88 - 2,00 (m, 1 H) 2,46 - 2,53 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H).
- 5) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 4,02 (s, 3 H), 8,11 (s, 1 H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1 H).
- 6) ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ) δ ppm 4,07 (s, 3 H) 8,43 - 8,51 (m, 1 H) 8,70 - 8,80 (m, 1 H) 8,84 - 8,91 (m, 1 H).
- 10 ^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ ppm: -77,49 (s, 3 F) -62,96 (s, 3 F)
- 7) ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ ppm: 8,68 (s, 2 H) 8,71 - 8,76 (m, 1 H) 13,33 - 15,22 (m, 1 H).
- 8) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 1,16 - 1,22 (m, 2 H) 1,35 (quin, $J = 3,76$ Гц, 2 H) 2,74 (tt, $J_1 = 7,84$ Гц, $J_2 = 4,45$ Гц, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 8,45 (d, $J = 0,73$ Гц, 1 H) 8,51 (d, $J = 0,73$ Гц, 1 H) 8,86 (s, 1 H).
- 15 9) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 0,73 - 0,79 (m, 2 H) 0,82 - 0,89 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 1 H) 8,00 (d, $J = 0,73$ Гц, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H).
- ^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ ppm: -98,40 (s, 3 F) -62,81 (s, 2 F).
- 20 10) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 4,05 (s, 3 H) 4,13 (s, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).
- 11) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 8,30 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 3,99 (3 H, s), 3,90 (2 H, s).
- 12) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 8,23 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 3,98 (3 H, s), 1,84-1,92 (2 H, m), 1,47-1,57 (m, 2H).
- 25 13) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 8,60 - 9,90 (1 H, br s), 8,29 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 1,84 - 1,93 (2 H, m), 1,50 - 1,60 (2 H, m)
- 14) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 8,70-8,90 (m, 3H), 6,48 (t, 1H), 4,63 (td, 2H), 2,62 (s, 3H).
- 30 15) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm: 8,80-9,00 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 2,65 (s, 3H)
- 16) ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ ppm 8,85 (d, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 5 (q, 2H), 2,6 (s, 3H).
- 17) ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,85-8,95 (m, 2H), 8,50-8,60 (m, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H) 7,80-8,10 (br. s, 2H), 5,25-5,35 (m, 1 H), 1,52 (d, 3H)

¹⁸⁾ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,80-9,00 (m, 4H), 6,50 (tt, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,78 (td, 2H), 1,45 (d, 3H)

¹⁹⁾ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,80-9,10 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 4,88 (m, 1H), 1,50 (d, 3H)

5 ²⁰⁾ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm: 8,95 (s, 2H), 8,60-9,00 (m, 2H), 7,8-8,30 (br s, 2H), 5,08-5,20 (m, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H), 1,5 (m, 3H)

²¹⁾ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm: 8,8 (s, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,2 (br s, 1H), 5 (q, 2H), 1,5 (m, 3H)

10 ²²⁾ ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm -0,05 (dd, 2H) 0,39 (td, 2H) 0,81 - 0,94 (m, 1H) 1,50 (d, 3H) 1,98 (dd, 1H) 2,44 (dd, 1H) 2,49 - 2,89 (m, 1H) 4,73 (q, 1H) 8,11 - 8,18 (m, 1H) 8,20 - 8,27 (m, 1H) 8,57 (d, 1H) 8,69 (d, 1H) 9,00 (dd, 1H)

²³⁾ ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,38 (br s, 9H), 1,55 (d, 3H), 5,66 - 5,78 (m, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,93 - 9,04 (m, 1H)

15 ²⁴⁾ ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 13,4-13,7 (br. s, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,08-1,15 (m, 2H).

²⁵⁾ ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,30 (t, 2H), 1,05 (t, 2H).

²⁶⁾ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,20-1,28 (m, 2H), 1,09-1,18 (m, 2H).

20

Активность композиций согласно настоящему изобретению можно значительно расширить и адаптировать к данным обстоятельствам за счет добавления других инсектицидно, акарицидно и/или фунгицидно активных ингредиентов. Смеси соединений формулы I с другими инсектицидно, акарицидно и/или фунгицидно активными ингредиентами также могут обладать дополнительными неожиданными преимуществами, которые также могут быть описаны в более широком смысле как синергетическая активность. Например, лучшая переносимость растениями, сниженная фитотоксичность, возможность контроля насекомых на разных стадиях их развития или лучшие параметры во время их получения, например, во время измельчения или смешивания, во время их хранения или во время их использования.

30

Подходящими добавками к рассматриваемым в данном документе активным ингредиентам являются, например, представители следующих классов активных ингредиентов: фосфорорганические соединения, производные нитрофенола,

тиомочевины, ювенильные гормоны, формамидины, производные бензофенона, мочевины, производные пиррола, карбаматы, пиретроиды, хлорированные углеводороды, ацилмочевины, пиридилметиленаминные производные, макролиды, неоникотиноиды и препараты на основе *Bacillus thuringiensis*.

5

Следующие смеси соединений формулы I с активными ингредиентами являются предпочтительными (при этом сокращение "ТХ" означает "одно соединение, выбранное из соединений, определенных в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и Е-1 – Е-27, а также в таблице Р"):

- 10 вспомогательное вещество, выбранное из группы веществ, состоящей из нефтяных масел (альтернативное название) (628) + ТХ,
активное в отношении контроля насекомых вещество выбрано из абамектина + ТХ, ацеквиноцила + ТХ, ацетамиприда + ТХ, ацетопрола + ТХ, акринатрина + ТХ, ацинонапира + ТХ, афидопиропена + ТХ, афоксоланера + ТХ, аланикарба + ТХ,
15 аллетрина + ТХ, альфа-циперметрина + ТХ, альфаметрина + ТХ, амидофлумета + ТХ, аминокарба + ТХ, азоциклотина + ТХ, бенсултапа + ТХ, бензоксимата + ТХ, бензпиримоксана + ТХ, бетацифлутрина + ТХ, бета-циперметрина + ТХ, бифеназата + ТХ, бифентрина + ТХ, бинапакрила + ТХ, биоаллетрина + ТХ, S)-циклопентилизомера биоаллетрина + ТХ, биоресметрина + ТХ, бистрифлурона + ТХ, брофланилида + ТХ,
20 брофлутрината + ТХ, бромофос-этила + ТХ, бупрофезина + ТХ, бутокарбоксима + ТХ, кадусафоса + ТХ, карбарила + ТХ, карбосульфана + ТХ, картапа + ТХ, номер CAS: 1472050-04-6 + ТХ, номер CAS: 1632218-00-8 + ТХ, номер CAS: 1808115-49-2 + ТХ, номер CAS: 2032403-97-5 + ТХ, номер CAS: 2044701-44-0 + ТХ, номер CAS: 2128706-05-6 + ТХ, номер CAS: 2249718-27-0 + ТХ, хлорантранилипрола + ТХ, хлордана + ТХ,
25 хлорфенапира + ТХ, хлоропраллетрина + ТХ, хромафенозида + ТХ, кленпирина + ТХ, клоэтокарба + ТХ, клотианидина + ТХ, 2-хлорфенил-N-метилкарбамата (CPMC) + ТХ, цианофенфоса + ТХ, циантранилипрола + ТХ, цикланилипрола + ТХ, циклобутрифлурама + ТХ, циклопротрина + ТХ, циклоксаприда + ТХ, циклоксаприда + ТХ, циенопирафена + ТХ, циетпирафен (или етпирафен) + ТХ, цифлуметофена + ТХ,
30 цифлутрина + ТХ, цигалодиамида + ТХ, цигалотрина + ТХ, циперметрина + ТХ, цифенотрина + ТХ, цирوماзина + ТХ, дельтаметрина + ТХ, диафентиуронона + ТХ, диалифоса + ТХ, дибром + ТХ, дихлоромезотиаза + ТХ, дифловидазина + ТХ, дифлубензурунона + ТХ, димпропиридаза + ТХ, динактина + ТХ, динокапа + ТХ, динотефурана + ТХ, диоксабензофоса + ТХ, эмаектина + ТХ, эмпентрина + ТХ,

эпсилон-момфлуоротрина + ТХ, эпсилон-метофлутрина + ТХ, эсфенвалерата + ТХ,
 этиона + ТХ, этипрола + ТХ, этофенпрокса + ТХ, этоксазола + ТХ, фамфура + ТХ,
 феназаквина + ТХ, фенфлутрина + ТХ, фенитротиона + ТХ, фенобукарба + ТХ,
 фенотиокарба + ТХ, феноксикарба + ТХ, фенпропатрина + ТХ, фенпироксимата + ТХ,
 5 фенсульфотиона + ТХ, фентиона + ТХ, фентинацетата + ТХ, фенвалерата + ТХ,
 фипронила + ТХ, флометоквина + ТХ, флоникамида + ТХ, флуакрипирима + ТХ,
 флуазаиндолизина + ТХ, флуазурона + ТХ, флубендиамида + ТХ, флубензимиона + ТХ,
 флуцитринат + ТХ, флуциклоксурона + ТХ, флуцитрината + ТХ, флуенсульфона + ТХ,
 флуфенерима + ТХ, флуфенпрокса + ТХ, флуфипрола + ТХ, флугексафона + ТХ,
 10 флуметрина + ТХ, флуопирама + ТХ, флупентиофенокса + ТХ, флупирадифурона + ТХ,
 флупиримиона + ТХ, флурананера + ТХ, флювалината + ТХ, флуксаметамида + ТХ,
 фостиазата + ТХ, гамма-цигалотрина + ТХ, Gossyplure™ + ТХ, гуадипира + ТХ,
 галофенозида + ТХ, галофенозида + ТХ, галофенпрокса + ТХ, гептафлутрина + ТХ,
 гекситиазокса + ТХ, гидраметилнона + ТХ, имициафоса + ТХ, имидаклоприда + ТХ,
 15 имипротрина + ТХ, индоксакарба + ТХ, йодометана + ТХ, ипродиона + ТХ,
 изоциклосоерама + ТХ, изотиоата + ТХ, ивермектина + ТХ, каппа-бифентрина + ТХ,
 каппа-тефлутрина + ТХ, лямбда-цигалотрина + ТХ, лепимектина + ТХ, люфенурина +
 ТХ, метафлумизона + ТХ, метальдегида + ТХ, метама + ТХ, метомила + ТХ,
 метоксифенозида + ТХ, метофлутрина + ТХ, метолкарба + ТХ, мексакарбата + ТХ,
 20 милбемектина + ТХ, момфлуоротрина + ТХ, никлосамида + ТХ, нитенпирама + ТХ,
 нитиазина + ТХ, ометоата + ТХ, оксамила + ТХ, оксазосульфила + ТХ, паратион-этила
 + ТХ, перметрина + ТХ, фенотрина + ТХ, фосфокарба + ТХ, пиперонилбутоксида + ТХ,
 пиримикарба + ТХ, пиримифос-этила + ТХ, вируса полиэдрола + ТХ, праллетрина +
 ТХ, профенофоса + ТХ, профенофоса + ТХ, профлутрина + ТХ, пропаргита + ТХ,
 25 пропетамфоса + ТХ, пропоксура + ТХ, протиофоса + ТХ, протрифенбута + ТХ,
 пифлубумида + ТХ, пиметрозина + ТХ, пираклофоса + ТХ, пирафлупрола + ТХ,
 пиридабена + ТХ, пиридалила + ТХ, пирифлуквиназона + ТХ, пиримидифена + ТХ,
 пириминостробина + ТХ, пирипрола + ТХ, пирипроксифена + ТХ, ресметрина + ТХ,
 сароланера + ТХ, селамаектина + ТХ, силафлуофена + ТХ, спинеторама + ТХ, спиносада
 30 + ТХ, спироциклофена + ТХ, спиромезифена + ТХ, спирипидиона + ТХ,
 спиротетрамата + ТХ, сульфоксафлора + ТХ, тебуфенозида + ТХ, тебуфенпирада + ТХ,
 тебупиримфоса + ТХ, тефлутрина + ТХ, темефоса + ТХ, тетраклоранилипрола + ТХ,
 тетрациклофена + ТХ, тетраметрина + ТХ, тетраметилфлутрина + ТХ, тетранактина + ТХ,
 тетранилипрола + ТХ тета-циперметрина + ТХ, тиаклоприда + ТХ, тиаметоксама + ТХ,

тиоциклама + ТХ, тиодикарба + ТХ, тиофанокса + ТХ, тиометона + ТХ, тиосултапа + ТХ, тиоксазафена + ТХ, толфенпирада + ТХ, токсафена + ТХ, тралометрина + ТХ, трансфлутрина + ТХ, триазамата + ТХ, триазофоса + ТХ, трихлорфона + ТХ, трихлороната + ТХ, трихлорфона + ТХ, трифлумезопирима + ТХ, тиклопипразофлор + ТХ, дзета-циперметрина + ТХ, экстракта морских водорослей и продукта ферментации, полученного из мелассы + ТХ, экстракта морских водорослей и продукта ферментации, полученного из мелассы, содержащего мочевины + ТХ, аминокислот + ТХ, калия, и молибдена, и EDTA-хелата марганца + ТХ, экстракта морских водорослей и ферментированных продуктов растительного происхождения + ТХ, экстракта морских водорослей и ферментированных продуктов растительного происхождения, содержащий регуляторы роста растений + ТХ, витаминов + ТХ, EDTA-хелата меди + ТХ, цинка + ТХ, и железа + ТХ, азадирахтина + ТХ, *Bacillus aizawai* + ТХ, *Bacillus chitinosporus* AQ746 (номер доступа в NRRL B-21 618) + ТХ, *Bacillus firmus* + ТХ, *Bacillus kurstaki* + ТХ, *Bacillus mycoides* AQ726 (номер доступа в NRRL B-21664) + ТХ, *Bacillus pumilus* (номер доступа в NRRL B-30087) + ТХ, *Bacillus pumilus* AQ717 (номер доступа в NRRL B-21662) + ТХ, *Bacillus* sp. AQ178 (номер доступа в ATCC 53522) + ТХ, *Bacillus* sp. AQ175 (номер доступа в ATCC 55608) + ТХ, *Bacillus* sp. AQ177 (номер доступа в ATCC 55609) + ТХ, *Bacillus subtilis* неуточненный + ТХ, *Bacillus subtilis* AQ153 (номер доступа в ATCC 55614) + ТХ, *Bacillus subtilis* AQ30002 (номер доступа в NRRL B-50421) + ТХ, *Bacillus subtilis* AQ30004 (номер доступа в NRRL B- 50455) + ТХ, *Bacillus subtilis* AQ713 (номер доступа в NRRL B-21661) + ТХ, *Bacillus subtilis* AQ743 (номер доступа в NRRL B-21665) + ТХ, *Bacillus thuringiensis* AQ52 (номер доступа в NRRL B-21619) + ТХ, *Bacillus thuringiensis* BD#32 (номер доступа в NRRL B-21530) + ТХ, *Bacillus thuringiensis* subspec. *kurstaki* BMP 123 + ТХ, *Beauveria bassiana* + ТХ, D-лимонена + ТХ, *Granulovirus* + ТХ, гарпина + ТХ, вируса ядерного полиэдроа *Helicoverpa armigera* + ТХ, вируса ядерного полиэдроа *Helicoverpa zea* + ТХ, вируса ядерного полиэдроа *Heliothis virescens* + ТХ, вируса ядерного полиэдроа *Heliothis punctigera* + ТХ, *Metarhizium* spp. + ТХ, *Muscodor albus* 620 (номер доступа в NRRL 30547) + ТХ, *Muscodor roseus* A3-5 (номер доступа в NRRL 30548) + ТХ, продуктов на основе мелии индийской + ТХ, *Paecilomyces fumosoroseus* + ТХ, *Paecilomyces lilacinus* + ТХ, *Pasteuria nishizawae* + ТХ, *Pasteuria penetrans* + ТХ, *Pasteuria ramosa* + ТХ, *Pasteuria thornei* + ТХ, *Pasteuria usgae* + ТХ, п-цимола + ТХ, вируса гранулеза *Plutella xylostella* + ТХ, вируса ядерного полиэдроа *Plutella xylostella* + ТХ, вируса полиэдроа + ТХ, пиретрума + ТХ, QRD 420 (смеси терпеноидов) + ТХ, QRD 452 (смеси терпеноидов) +

TX, QRD 460 (смеси терпеноидов) + TX, *Quillaja saponaria* + TX, *Rhodococcus globerulus* AQ719 (номер доступа в NRRL B-21663) + TX, вируса ядерного полиэдроза *Spodoptera frugiperda* + TX, *Streptomyces galbus* (номер доступа в NRRL 30232) + TX, *Streptomyces* sp. (номер доступа в NRRL B-30145) + TX, смеси терпеноидов + TX, и *Verticillium* spp.,
 5 альгицид, выбранный из группы веществ, состоящей из бетоксазина [CCN] + TX, диоктаноата меди (название согласно IUPAC) (170) + TX, сульфата меди (172) + TX, цибутрина [CCN] + TX, дихлона (1052) + TX, дихлорофена (232) + TX, эндотала (295) + TX, фентина (347) + TX, гашеной извести [CCN] + TX, набама (566) + TX, квинокламина (714) + TX, квиноамида (1379) + TX, симазина (730) + TX, ацетата трифенилолова (название согласно IUPAC) (347) и гидроксида трифенилолова (название согласно IUPAC) (347) + TX,
 антигельминтное средство, выбранное из группы веществ, состоящей из абамектина (1) + TX, круфомата (1011) + TX, циклобутрифлурама + TX, дорамектина (альтернативное название) [CCN] + TX, эмаектина (291) + TX, эмаектина бензоата
 15 (291) + TX, эприномектина (альтернативное название) [CCN] + TX, ивермектина (альтернативное название) [CCN] + TX, милбемицин-оксима (альтернативное название) [CCN] + TX, моксидектина (альтернативное название) [CCN] + TX, пиперазина [CCN] + TX, селамектина (альтернативное название) [CCN] + TX, спиносада (737) и тиофаната (1435) + TX,
 20 авицид, выбранный из группы веществ, состоящей из хлоралозы (127) + TX, эндрина (1122) + TX, фентиона (346) + TX, пиридин-4-амина (название согласно IUPAC) (23) и стрихнина (745) + TX,
 бактерицид, выбранный из группы веществ, состоящей из 1-гидрокси-1*H*-пиридин-2-тиона (название согласно IUPAC) (1222) + TX, 4-(хиноксалин-2-иламино)бензолсульфонамида (название согласно IUPAC) (748) + TX, 8-гидроксихинолина сульфата (446) + TX, бронопола (97) + TX, диоктаноата меди (название согласно IUPAC) (170) + TX, гидроксида меди (название согласно IUPAC) (169) + TX, крезола [CCN] + TX, дихлорофена (232) + TX, дипиритиона (1105) + TX, додицина (1112) + TX, фенаминосульфа (1144) + TX, формальдегида (404) + TX,
 30 гидраргафена (альтернативное название) [CCN] + TX, касугамицина (483) + TX, гидрата касугамицина гидрохлорида (483) + TX, бис(диметилдитиокарбамата) никеля (название согласно IUPAC) (1308) + TX, нитрапирина (580) + TX, октилинона (590) + TX, оксолиновой кислоты (606) + TX, окситетрациклина (611) + TX, гидроксихинолинсульфата калия (446) + TX, пробеназола (658) + TX, стрептомицина

(744) + TX, стрептомицина сесквисульфата (744) + TX, теклофалама (766) + TX и тиомерсала (альтернативное название) [CCN] + TX, биологическое средство, выбранное из группы веществ, состоящей из *Adoxophyes orana* GV (альтернативное название) (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (альтернативное название) (13) + TX, *Amblyseius* spp. (альтернативное название) (19) + TX, *Anagrapha falcifera* NPV (альтернативное название) (28) + TX, *Anagrus atomus* (альтернативное название) (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (альтернативное название) (33) + TX, *Aphidius colemani* (альтернативное название) (34) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (альтернативное название) (35) + TX, *Autographa californica* NPV (альтернативное название) (38) + TX, *Bacillus firmus* (альтернативное название) (48) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide (научное название) (49) + TX, *Bacillus thuringiensis* Berliner (научное название) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* подвид *aizawai* (научное название) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* подвид *israelensis* (научное название) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* подвид *japonensis* (научное название) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* подвид *kurstaki* (научное название) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* подвид *tenebrionis* (научное название) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (альтернативное название) (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (альтернативное название) (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (альтернативное название) (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (альтернативное название) (178) + TX, *Cydia pomonella* GV (альтернативное название) (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (альтернативное название) (212) + TX, *Diglyphus isaea* (альтернативное название) (254) + TX, *Encarsia formosa* (научное название) (293) + TX, *Eretmocerus eremicus* (альтернативное название) (300) + TX, *Helicoverpa zea* NPV (альтернативное название) (431) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* и *H. megidis* (альтернативное название) (433) + TX, *Hippodamia convergens* (альтернативное название) (442) + TX, *Leptomastix dactylopii* (альтернативное название) (488) + TX, *Macrolophus caliginosus* (альтернативное название) (491) + TX, *Mamestra brassicae* NPV (альтернативное название) (494) + TX, *Metaphycus helvolus* (альтернативное название) (522) + TX, *Metarhizium anisopliae* разновидность *acridum* (научное название) (523) + TX, *Metarhizium anisopliae* разновидность *anisopliae* (научное название) (523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV и *N. lecontei* NPV (альтернативное название) (575) + TX, *Orius* spp. (альтернативное название) (596) + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (альтернативное название) (613) + TX, *Phytoseiulus persimilis* (альтернативное название) (644) + TX, мультикапсидный вирус ядерного полиэдрома *Spodoptera exigua* (научное название) (741) + TX, *Steinernema bibionis* (альтернативное

название) (742) + TX, *Steinernema carpocapsae* (альтернативное название) (742) + TX, *Steinernema feltiae* (альтернативное название) (742) + TX, *Steinernema glaseri* (альтернативное название) (742) + TX, *Steinernema riobrave* (альтернативное название) (742) + TX, *Steinernema riobravense* (альтернативное название) (742) + TX, *Steinernema scapterisci* (альтернативное название) (742) + TX, *Steinernema* spp. (альтернативное название) (742) + TX, *Trichogramma* spp. (альтернативное название) (826) + TX, *Typhlodromus occidentalis* (альтернативное название) (844) и *Verticillium lecanii* (альтернативное название) (848) + TX,

стерилизатор почвы, выбранный из группы веществ, состоящей из йодметана (название согласно IUPAC) (542) и метилбромида (537) + TX,

хемостерилизатор, выбранный из группы веществ, состоящей из афолата [CCN] + TX, бисазира (альтернативное название) [CCN] + TX, бусульфана (альтернативное название) [CCN] + TX, дифлубензулона (250) + TX, диматифа (альтернативное название) [CCN] + TX, хемела [CCN] + TX, хемпы [CCN] + TX, метепы [CCN] + TX, метиотепы [CCN] + TX, метилафолата [CCN] + TX, морзида [CCN] + TX, пенфлулона (альтернативное название) [CCN] + TX, тепы [CCN] + TX, тиохемпы (альтернативное название) [CCN] + TX, тиотепы (альтернативное название) [CCN] + TX, третамина (альтернативное название) [CCN] и уредепы (альтернативное название) [CCN] + TX,

феромон насекомых, выбранный из группы веществ, состоящей из (*E*)-дец-5-ен-1-илацетата с (*E*)-дец-5-ен-1-олом (название согласно IUPAC) (222) + TX, (*E*)-тридец-4-ен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-метилгепт-2-ен-4-ола (название согласно IUPAC) (541) + TX, (*E,Z*)-тетрадека-4,10-диен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (779) + TX, (*Z*)-додец-7-ен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (285) + TX, (*Z*)-гексадец-11-еналя (название согласно IUPAC) (436) + TX, (*Z*)-гексадец-11-ен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (437) + TX, (*Z*)-гексадец-13-ен-11-ин-1-илацетата (название согласно IUPAC) (438) + TX, (*Z*)-эйкоз-13-ен-10-она (название согласно IUPAC) (448) + TX, (*Z*)-тетрадец-7-ен-1-оля (название согласно IUPAC) (782) + TX, (*Z*)-тетрадец-9-ен-1-оля (название согласно IUPAC) (783) + TX, (*Z*)-тетрадец-9-ен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (784) + TX, (*7E,9Z*)-додека-7,9-диен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (283) + TX, (*9Z,11E*)-тетрадека-9,11-диен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (780) + TX, (*9Z,12E*)-тетрадека-9,12-диен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (781) + TX, 14-метилоктадец-1-ена (название согласно IUPAC) (545) + TX, 4-метилнонан-5-ола с 4-метилнонан-5-оном (название

согласно IUPAC) (544) + TX, альфа-мултистриатина (альтернативное название) [CCN] + TX, бревикомина (альтернативное название) [CCN] + TX, кодлелура (альтернативное название) [CCN] + TX, кодлемона (альтернативное название) (167) + TX, куелура (альтернативное название) (179) + TX, диспарлура (277) + TX, додец-8-ен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (286) + TX, додец-9-ен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (287) + TX, додека-8 + TX, 10-диен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (284) + TX, доминикалура (альтернативное название) [CCN] + TX, этил-4-метилоктаноата (название согласно IUPAC) (317) + TX, эвгенола (альтернативное название) [CCN] + TX, фронталина (альтернативное название) [CCN] + TX, госсиплура (альтернативное название) (420) + TX, грандлура (421) + TX, грандлура I (альтернативное название) (421) + TX, грандлура II (альтернативное название) (421) + TX, грандлура III (альтернативное название) (421) + TX, грандлура IV (альтернативное название) (421) + TX, гексалура [CCN] + TX, ипсдиенола (альтернативное название) [CCN] + TX, ипсенола (альтернативное название) [CCN] + TX, японилура (альтернативное название) (481) + TX, линеатина (альтернативное название) [CCN] + TX, литлура (альтернативное название) [CCN] + TX, луплура (альтернативное название) [CCN] + TX, медлура [CCN] + TX, мегатомоевой кислоты (альтернативное название) [CCN] + TX, метилэвгенола (альтернативное название) (540) + TX, мускалура (563) + TX, октадека-2,13-диен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (588) + TX, октадека-3,13-диен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (589) + TX, орфралура (альтернативное название) [CCN] + TX, орикталура (альтернативное название) (317) + TX, острамона (альтернативное название) [CCN] + TX, сиглура [CCN] + TX, сордидина (альтернативное название) (736) + TX, сулкатола (альтернативное название) [CCN] + TX, тетрадец-11-ен-1-илацетата (название согласно IUPAC) (785) + TX, тримедлура (839) + TX, тримедлура A (альтернативное название) (839) + TX, тримедлура B₁ (альтернативное название) (839) + TX, тримедлура B₂ (альтернативное название) (839) + TX, тримедлура C (альтернативное название) (839) и транк-кола (альтернативное название) [CCN] + TX, средство для отпугивания насекомых, выбранное из группы веществ, состоящей из 2-(октилтио)этанола (название согласно IUPAC) (591) + TX, бутопиროноксила (933) + TX, бутокси(полипропиленгликоля) (936) + TX, дибутиладипата (название согласно IUPAC) (1046) + TX, дибутилфталата (1047) + TX, дибутилсукцината (название согласно IUPAC) (1048) + TX, диэтилтолуамида [CCN] + TX, диметилкарбата [CCN] + TX, диметилфталата [CCN] + TX, этилгександиола (1137) + TX, гексамида [CCN]

+ ТХ, метоквин-бутила (1276) + ТХ, метилнеодеканамида [CCN] + ТХ, оксамата [CCN] и пикаридина [CCN] + ТХ,

моллюскоцид, выбранный из группы веществ, состоящей из оксида бис(трибутилолова) (название согласно IUPAC) (913) + ТХ, бромацетамида [CCN] + ТХ, арсената

5 кальция [CCN] + ТХ, клоэтокарба (999) + ТХ, ацетоарсенита меди [CCN] + ТХ, сульфата меди (172) + ТХ, фентина (347) + ТХ, фосфата железа(III) (название согласно IUPAC) (352) + ТХ, метальдегида (518) + ТХ, метиокарба (530) + ТХ, никлозамида (576) + ТХ, никлозамид-оламина (576) + ТХ, пентахлорфенола (623) +

10 ТХ, пентахлорфеноксида натрия (623) + ТХ, тазимкарба (1412) + ТХ, тиодикарба (799) + ТХ, оксида трибутилолова (913) + ТХ, трифенморфа (1454) + ТХ, триметакарба (840) + ТХ, ацетата трифенилолова (название согласно IUPAC) (347) и гидроксида трифенилолова (название согласно IUPAC) (347) + ТХ, пирипрола [394730-71-3] + ТХ,

нематоцид, выбранный из группы веществ, состоящей из АКD-3088 (код соединения) +

15 ТХ, 1,2-дибром-3-хлорпропана (название согласно IUPAC/Химической реферативной службе) (1045) + ТХ, 1,2-дихлорпропана (название согласно IUPAC/Химической реферативной службе) (1062) + ТХ, 1,2-дихлорпропана с 1,3-дихлорпропеном (название согласно IUPAC) (1063) + ТХ, 1,3-дихлорпропена (233) + ТХ, 3,4-

20 дихлортетрагидротиофена 1,1-диоксида (название согласно IUPAC/Химической реферативной службе) (1065) + ТХ, 3-(4-хлорфенил)-5-метилроданина (название согласно IUPAC) (980) + ТХ, 5-метил-6-тиоксо-1,3,5-тиадиазинан-3-илуксусной кислоты (название согласно IUPAC) (1286) + ТХ, 6-изопентениламинопурина (альтернативное название) (210) + ТХ, абамектина (1) + ТХ, ацетопрола [CCN] + ТХ, аланикарба (15) + ТХ, альдикарба (16) + ТХ, альдоксикарба (863) + ТХ, AZ 60541

25 (код соединения) + ТХ, бенклотиаза [CCN] + ТХ, беномила (62) + ТХ, бутилпиридабена (альтернативное название) + ТХ, кадусафоса (109) + ТХ, карбофурана (118) + ТХ, дисульфида углерода (945) + ТХ, карбосульфана (119) + ТХ, хлорпикрина (141) + ТХ, хлорпирифоса (145) + ТХ, клоэтокарба (999) + ТХ, циклобутрифлурама + ТХ, цитокининов (альтернативное название) (210) + ТХ,

30 дазомета (216) + ТХ, DBCP (1045) + ТХ, DCIP (218) + ТХ, диамидафоса (1044) + ТХ, дихлофентиона (1051) + ТХ, диклифоса (альтернативное название) + ТХ, диметоата (262) + ТХ, дорамектина (альтернативное название) [CCN] + ТХ, эмаектина (291) + ТХ, эмаектина бензоата (291) + ТХ, эприномектина (альтернативное название) [CCN] + ТХ, этопрофоса (312) + ТХ, этилендибромид

(316) + ТХ, фенамифоса (326) + ТХ, фенпирада (альтернативное название) + ТХ, фенсульфотиона (1158) + ТХ, фостиазата (408) + ТХ, фостietetана (1196) + ТХ, фурфурола (альтернативное название) [CCN] + ТХ, GY-81 (код разработки) (423) + ТХ, гетерофоса [CCN] + ТХ, йодметана (название согласно IUPAC) (542) + ТХ, 5 изамидофоса (1230) + ТХ, исазофоса (1231) + ТХ, ивермектина (альтернативное название) [CCN] + ТХ, кинетина (альтернативное название) (210) + ТХ, мекарфона (1258) + ТХ, метама (519) + ТХ, метам-калия (альтернативное название) (519) + ТХ, метам-натрия (519) + ТХ, метилбромида (537) + ТХ, метилизотиоцианата (543) + ТХ, милбемицин-оксима (альтернативное название) [CCN] + ТХ, оксидектина 10 (альтернативное название) [CCN] + ТХ, композиции на основе *Myrothecium verrucaria* (альтернативное название) (565) + ТХ, NC-184 (код соединения) + ТХ, оксамила (602) + ТХ, фората (636) + ТХ, фосфамидона (639) + ТХ, фосфокарба [CCN] + ТХ, себуфоса (альтернативное название) + ТХ, селамектина (альтернативное название) [CCN] + ТХ, спиносада (737) + ТХ, тербама (альтернативное название) + ТХ, 15 тербуфоса (773) + ТХ, тетрахлортиофена (название согласно IUPAC/Химической реферативной службе) (1422) + ТХ, тиафенокса (альтернативное название) + ТХ, тионазина (1434) + ТХ, триазофоса (820) + ТХ, триазурона (альтернативное название) + ТХ, ксиленолов [CCN] + ТХ, YI-5302 (код соединения) и зеатина (альтернативное название) (210) + ТХ, флуенсульфона [318290-98-1] + ТХ, флуопирама + ТХ, 20 ингибитор нитрификации, выбранный из группы веществ, состоящей из этилксантата калия [CCN] и нитрапирина (580) + ТХ; активатор роста растений, выбранный из группы веществ, состоящей из ацибензолара (6) + ТХ, ацибензолар-*S*-метила (6) + ТХ, пробеназола (658) и экстракта *Reynoutria sachalinensis* (альтернативное название) (720) + ТХ, 25 родентицид, выбранный из группы веществ, состоящей из 2-изовалерилиндан-1,3-диона (название согласно IUPAC) (1246) + ТХ, 4-(хиноксалин-2-иламино)бензолсульфонамида (название согласно IUPAC) (748) + ТХ, альфа-хлоргидрина [CCN] + ТХ, фосфида алюминия (640) + ТХ, ANTU (880) + ТХ, оксида мышьяка (882) + ТХ, карбоната бария (891) + ТХ, бистиосеми (912) + ТХ, 30 бродифакума (89) + ТХ, бромдиолона (91) + ТХ, брометалина (92) + ТХ, цианида кальция (444) + ТХ, хлоралозы (127) + ТХ, хлорофацинона (140) + ТХ, холекальциферола (альтернативное название) (850) + ТХ, кумахлора (1004) + ТХ, кумафурила (1005) + ТХ, куматетралила (175) + ТХ, кримидина (1009) + ТХ, дифенакума (246) + ТХ, дифетиалона (249) + ТХ, дифацинона (273) + ТХ,

эргокальциферола (301) + ТХ, флокумафена (357) + ТХ, фторацетамида (379) + ТХ, флупропадина (1183) + ТХ, флупропадина гидрохлорида (1183) + ТХ, гамма-НСН (430) + ТХ, НСН (430) + ТХ, циановодорода (444) + ТХ, йодметана (название согласно IUPAC) (542) + ТХ, линдана (430) + ТХ, фосфида магния (название согласно IUPAC) (640) + ТХ, метилбромид (537) + ТХ, норбормида (1318) + ТХ, фосацетима (1336) + ТХ, фосфина (название согласно IUPAC) (640) + ТХ, фосфора [CCN] + ТХ, пиндона (1341) + ТХ, арсенита калия [CCN] + ТХ, пиринурона (1371) + ТХ, сциллирозида (1390) + ТХ, арсенита натрия [CCN] + ТХ, цианида натрия (444) + ТХ, фторацетата натрия (735) + ТХ, стрихнина (745) + ТХ, сульфата таллия [CCN] + ТХ, варфарина (851) и фосфида цинка (640) + ТХ, синергист, выбранный из группы веществ, состоящей из 2-(2-бутоксипропилокси)этилпиперонила (название согласно IUPAC) (934) + ТХ, 5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-гексилциклогекс-2-енон (название согласно IUPAC) (903) + ТХ, фарнезола с неролидом (альтернативное название) (324) + ТХ, МВ-599 (код разработки) (498) + ТХ, МГК 264 (код разработки) (296) + ТХ, пиперонилбутоксид (649) + ТХ, пипротала (1343) + ТХ, изомера пропила (1358) + ТХ, S421 (код разработки) (724) + ТХ, сезамекса (1393) + ТХ, сезасмолина (1394) и сульфоксида (1406) + ТХ, средство для отпугивания животных, выбранное из группы веществ, состоящей из антрахинона (32) + ТХ, хлоралозы (127) + ТХ, нафтената меди [CCN] + ТХ, оксихлорида меди (171) + ТХ, диазинона (227) + ТХ, дициклопентадиена (химическое название) (1069) + ТХ, гуазатина (422) + ТХ, ацетатов гуазатина (422) + ТХ, метиокарба (530) + ТХ, пиридин-4-амина (название согласно IUPAC) (23) + ТХ, тирама (804) + ТХ, триметакарба (840) + ТХ, нафтената цинка [CCN] и зирама (856) + ТХ, вируцид, выбранный из группы веществ, состоящей из иманина (альтернативное название) [CCN] и рибавирина (альтернативное название) [CCN] + ТХ, защитное средство для ран, выбранное из группы веществ, состоящей из оксида ртути (512) + ТХ, октилинона (590) и тиофанат-метила (802) + ТХ, биологически активное вещество, выбранное из 1,1-бис(4-хлорфенил)-2-этоксиэтанола + ТХ, 2,4-дихлорфенилбензолсульфоната + ТХ, 2-фтор-N-метил-N-1-нафтилацетамида + ТХ, 4-хлорфенилфенилсульфона + ТХ, ацетопрола + ТХ, альдоксикарба + ТХ, амидитиона + ТХ, амидотиоата + ТХ, амитона + ТХ, гидрооксалата амитона + ТХ, амитраза + ТХ, арамиты + ТХ, оксида мышьяка + ТХ, азобензола + ТХ, азотоата + ТХ,

бенонила + ТХ, беноксафоса + ТХ, бензилбензоата + ТХ, биксафена + ТХ,
 брофенвалерата + ТХ, бромциклена + ТХ, бромофоса + ТХ, бромопропилата + ТХ,
 бупрофезина + ТХ, бутокарбоксима + ТХ, бутоксикарбоксима + ТХ, бутилпиридабена
 + ТХ, полисульфида кальция + ТХ, камфехлора + ТХ, карбанолата + ТХ,
 5 карбофенотиона + ТХ, цимиазола + ТХ, хинометионата + ТХ, хлорбензида + ТХ,
 хлордимеформа + ТХ, гидрохлорида хлордимеформа + ТХ, хлорфенетола + ТХ,
 хлорфенсона + ТХ, хлорфенсульфида + ТХ, хлоробензилата + ТХ, хлоромебуформа +
 ТХ, хлорометиурана + ТХ, хлоропропилата + ТХ, хлортиофоса + ТХ, цинерина I + ТХ,
 цинерина II + ТХ, цинеринов + ТХ, клозантела + ТХ, кумафоса + ТХ, кротамитона +
 10 ТХ, кротоксифоса + ТХ, куфранеба + ТХ, циантоата + ТХ, DCPM + ТХ, DDT + ТХ,
 демефиона + ТХ, демефион-О + ТХ, демефион-S + ТХ, деметон-метила + ТХ, деметон-
 О + ТХ, деметон-О-метила + ТХ, деметон-S + ТХ, деметон-S-метила + ТХ, деметон-S-
 метилсульфона + ТХ, дихлорфлуанида + ТХ, дихлофоса + ТХ, диклифоса + ТХ,
 диенохлора + ТХ, димефокса + ТХ, динекса + ТХ, динекс-диклексина + ТХ, динокапа-4
 15 + ТХ, динокапа-6 + ТХ, диноктона + ТХ, динопентона + ТХ, диносурфата + ТХ,
 динотербона + ТХ, диоксатиона + ТХ, дифенилсульфона + ТХ, дисульфирама + ТХ,
 DNOC + ТХ, дофенапина + ТХ, дорамектина + ТХ, эндотиона + ТХ, эприномектина +
 ТХ, этоат-метила + ТХ, этримфоса + ТХ, феназафлора + ТХ, оксида фенбутатина + ТХ,
 фенотиокарба + ТХ, фенпирада + ТХ, фенпироксимата + ТХ, фенпиразамина + ТХ,
 20 фензона + ТХ, фентрифанила + ТХ, флубензимина + ТХ, флуциклоксурона + ТХ,
 флуенетила + ТХ, флуорбензида + ТХ, FMC 1137 + ТХ, форметаната + ТХ,
 гидрохлорида форметаната + ТХ, формпараната + ТХ, гамма-НСН + ТХ, глиодина +
 ТХ, галфенпрокса + ТХ, гексадецилциклопропанкарбоксилата + ТХ, изокарбофоса +
 ТХ, жасмолина I + ТХ, жасмолина II + ТХ, йодофенфоса + ТХ, линдана + ТХ,
 25 малонобена + ТХ, мекарбама + ТХ, мефосфолана + ТХ, месульфена + ТХ, метакрифоса
 + ТХ, метилбромида + ТХ, метолкарба + ТХ, мексакарбата + ТХ, оксима мильбемицина
 + ТХ, мипафокса + ТХ, монокротофоса + ТХ, морфотиона + ТХ, моксидектина + ТХ,
 наледа + ТХ, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-[(6-йод-3-
 пиридил)метокси]пиридазин-3-она + ТХ, нифлуридида + ТХ, никкомицинов + ТХ,
 30 нитрилакарба + ТХ, комплекса нитрилакарба и хлорида цинка 1:1 + ТХ, ометоата + ТХ,
 оксидефрофоса + ТХ, оксидисульфотона + ТХ, pp'-DDT + ТХ, паратиона + ТХ,
 перметрина + ТХ, фенкаптона + ТХ, фозалона + ТХ, фосфолана + ТХ, фосфамидона +
 ТХ, полихлортерпенов + ТХ, полинактинов + ТХ, проклонола + ТХ, промацила + ТХ,
 пропоксура + ТХ, протидатиона + ТХ, протоата + ТХ, пиретрина I + ТХ, пиретрина II +

ТХ, пиретринов + ТХ, пиридафентиона + ТХ, пиримитата + ТХ, квиналфоса + ТХ,
 квинтиофоса + ТХ, R-1492 + ТХ, фосглицина + ТХ, ротенона + ТХ, шрадана + ТХ,
 себуфоса + ТХ, селамектина + ТХ, софамида + ТХ, SSI-121 + ТХ, сульфирама + ТХ,
 сульфлурамида + ТХ, сульфотепа + ТХ, серы + ТХ, дифлоvidaзина + ТХ, тау-
 5 флювалината + ТХ, ТЕРР + ТХ, тербама + ТХ, тетрадифона + ТХ, тетрасула + ТХ,
 тиафенокса + ТХ, тиокарбоксива + ТХ, тиофанокса + ТХ, тиометона + ТХ, тиоквинокса
 + ТХ, турингиенсина + ТХ, триамифоса + ТХ, триаратена + ТХ, триазофоса + ТХ,
 триазурана + ТХ, трифенофоса + ТХ, тринактина + ТХ, ванидотиона + ТХ,
 ванилипрола + ТХ, бетоксазина + ТХ, диоктаноата меди + ТХ, сульфата меди + ТХ,
 10 цибутрина + ТХ, дихлона + ТХ, дихлорофена + ТХ, эндотала + ТХ, фентина + ТХ,
 гашеной извести + ТХ, набама + ТХ, квинокламина + ТХ, квинонамида + ТХ, симазина
 + ТХ, ацетата трифенилолова + ТХ, гидроксида трифенилолова + ТХ, круфомата + ТХ,
 пиперазина + ТХ, тиофаната + ТХ, хлоралозы + ТХ, фентиона + ТХ, пиридин-4-амина +
 ТХ, стрихнина + ТХ, 1-гидрокси-1Н-пиридин-2-тиона + ТХ, 4-(хиноксалин-2-
 15 иламино)бензолсульфонамида + ТХ, сульфата 8-гидроксихинолина + ТХ, бронопола +
 ТХ, гидроксида меди + ТХ, крезола + ТХ, дипиритиона + ТХ, додидина + ТХ,
 фенаминосульфа + ТХ, формальдегида + ТХ, гидраргафена + ТХ, касугамицина + ТХ,
 гидрата гидрохлорида касугамицина + ТХ, бис(диметилдитиокарбамата) никеля + ТХ,
 нитрапирина + ТХ, октилинона + ТХ, оксолиновой кислоты + ТХ, окситетрациклина +
 20 ТХ, гидроксихинолинсульфата калия + ТХ, пробеназола + ТХ, стрептомицина + ТХ,
 сесквисульфата стрептомицина + ТХ, теклофталама + ТХ, тиомерсала + ТХ,
Adoxophyes orana GV + ТХ, *Agrobacterium radiobacter* + ТХ, *Amblyseius* spp. + ТХ,
Anagrapha falcifera NPV + ТХ, *Anagrus atomus* + ТХ, *Aphelinus abdominalis* + ТХ,
Aphidius colemani + ТХ, *Aphidoletes aphidimyza* + ТХ, *Autographa californica* NPV + ТХ,
 25 *Bacillus sphaericus* Neide + ТХ, *Beauveria brongniartii* + ТХ, *Chrysoperla carnea* + ТХ,
Cryptolaemus montrouzieri + ТХ, *Cydia pomonella* GV + ТХ, *Dacnusa sibirica* + ТХ,
Diglyphus isaea + ТХ, *Encarsia formosa* + ТХ, *Eretmocerus eremicus* + ТХ, *Heterorhabditis*
bacteriophora и *H. megidis* + ТХ, *Hippodamia convergens* + ТХ, *Leptomastix dactylopii* +
 ТХ, *Macrolophus caliginosus* + ТХ, *Mamestra brassicae* NPV + ТХ, *Metaphycus helvolus* +
 30 ТХ, *Metarhizium anisopliae* var. *acridum* + ТХ, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* + ТХ,
Neodiprion sertifer NPV и *N. lecontei* NPV + ТХ, *Orius* spp. + ТХ, *Paecilomyces*
fumosoroseus + ТХ, *Phytoseiulus persimilis* + ТХ, *Steinernema bibionis* + ТХ, *Steinernema*
carpocapsae + ТХ, *Steinernema feltiae* + ТХ, *Steinernema glaseri* + ТХ, *Steinernema*
riobrave + ТХ, *Steinernema riobrave* + ТХ, *Steinernema scapterisci* + ТХ, *Steinernema* spp.

+ TX, *Trichogramma* spp. + TX, *Typhlodromus occidentalis* + TX, *Verticillium lecanii* + TX, афолата + TX, бисазира + TX, бусульфана + TX, диматифа + TX, хемела + TX, хемпы + TX, метепы + TX, метиотепы + TX, метилафолата + TX, морзида + TX, пенфлурона + TX, тепы + TX, тиохемпы + TX, тиотепы + TX, третамина + TX, уредепы + TX, (E)-дец-5-ен-1-илацетата и (E)-дец-5-ен-1-ола + TX, (E)-тридец-4-ен-1-илацетата + TX, (E)-6-метилгепт-2-ен-4-ола + TX, (E,Z)-тетрадека-4,10-диен-1-илацетата + TX, (Z)-додец-7-ен-1-илацетата + TX, (Z)-гексадец-11-енала + TX, (Z)-гексадец-11-ен-1-илацетата + TX, (Z)-гексадец-13-ен-11-ин-1-илацетата + TX, (Z)-икоз-13-ен-10-она + TX, (Z)-тетрадец-7-ен-1-аля + TX, (Z)-тетрадец-9-ен-1-ола + TX, (Z)-тетрадец-9-ен-1-илацетата + TX, (7E,9Z)-додека-7,9-диен-1-илацетата + TX, (9Z,11E)-тетрадека-9,11-диен-1-илацетата + TX, (9Z,12E)-тетрадека-9,12-диен-1-илацетата + TX, 14-метилоктадец-1-ена + TX, 4-метилнонан-5-ола и 4-метилнонан-5-она + TX, альфа-мултистриатина + TX, бревикомина + TX, кодлелура + TX, кодлемона + TX, куелура + TX, диспарлура + TX, додец-8-ен-1-илацетата + TX, додец-9-ен-1-илацетата + TX, додека-8 + TX, 10-диен-1-илацетата + TX, доминикалура + TX, этил-4-метилоктаноата + TX, эвгенола + TX, фронталина + TX, грандлура + TX, грандлура I + TX, грандлура II + TX, грандлура III + TX, грандлура IV + TX, гексалура + TX, ипсдиенола + TX, ипсенола + TX, японилура + TX, линеатина + TX, литлура + TX, луплура + TX, медлура + TX, мегатомоевой кислоты + TX, метилэвгенола + TX, мускалюра + TX, октадека-2,13-диен-1-илацетата + TX, октадека-3,13-диен-1-илацетата + TX, орфралура + TX, орикталура + TX, острамона + TX, сиглура + TX, сордидина + TX, сулкатола + TX, тетрадец-11-ен-1-илацетата + TX, тримедлура + TX, тримедлура A + TX, тримедлура B₁ + TX, тримедлура B₂ + TX, тримедлура C + TX, транк-колла + TX, 2-(октилтио)-этанола + TX, бутопиროноксила + TX, бутокси(полипропиленгликоль) + TX, дибутиладипата + TX, дибутилфталата + TX, дибутилсукцината + TX, диэтилтолуамида + TX, диметилкарбата + TX, диметилфталата + TX, этилгександиола + TX, гексамида + TX, метоквин-бутила + TX, метилнеодеканамида + TX, оксамата + TX, рикаридина + TX, 1-дихлор-1-нитроэтана + TX, 1,1-дихлор-2,2-бис(4-этилфенил)-этана + TX, 1,2-дихлорпропана и 1,3-дихлорпропена + TX, 1-бром-2-хлорэтана + TX, 2,2,2-трихлор-1-(3,4-дихлорфенил)этилацетата + TX, 2,2-дихлорвинил 2-этилсульфинилэтилметилфосфата + TX, 2-(1,3-дителилан-2-ил)фенилдиметилкарбамата + TX, 2-(2-бутоксизтокси)этилтиоцианата + TX, 2-(4,5-диметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенилметилкарбамата + TX, 2-(4-хлор-3,5-ксилилокси)этанола + TX, 2-хлорвинилдиэтилфосфата + TX, 2-имидазолидона + TX, 2-изовалерилиндан-1,3-диона +

ТХ, 2-метил(проп-2-инил)аминофенилметилкарбамата + ТХ, 2-тиоцианатозетиллаурата
 + ТХ, 3-бром-1-хлорпроп-1-ена + ТХ, 3-метил-1-фенилпиразол-5-илдиметилкарбамата
 + ТХ, 4-метил(проп-2-инил)амино-3,5-ксилилметилкарбамата + ТХ, 5,5-диметил-3-
 оксоциклогекс-1-енилдиметилкарбамата + ТХ, ацетиона + ТХ, акрилонитрила + ТХ,
 5 альдрина + ТХ, аллозамидина + ТХ, алликсикарба + ТХ, альфа-экдизона + ТХ, фосфида
 алюминия + ТХ, аминокарба + ТХ, анабазина + ТХ, атидатиона + ТХ, азаметифоса +
 ТХ, дельта-эндотоксинов *Bacillus thuringiensis* + ТХ, гексафторсиликата бария + ТХ,
 полисульфида бария + ТХ, бартрина + ТХ, Bayer 22/190 + ТХ, Bayer 22408 + ТХ, бета-
 цифлутрина + ТХ, бета-циперметрина + ТХ, биоэтанометрина + ТХ, биоперметрина +
 10 ТХ, бис(2-хлорэтилового) эфира + ТХ, буры + ТХ, бромфенвинфоса + ТХ, бром-DDT +
 ТХ, буфенкарба + ТХ, бутакарба + ТХ, бутатиофоса + ТХ, бутоната + ТХ, арсената
 кальция + ТХ, цианида кальция + ТХ, сероуглерода + ТХ, тетрахлорметана + ТХ,
 гидрохлорида картапа + ТХ, цевадина + ТХ, хлорбициклена + ТХ, хлордана + ТХ,
 хлордекона + ТХ, хлороформа + ТХ, хлорпикрина + ТХ, хлорфоксима + ТХ,
 15 хлорпразофоса + ТХ, цис-ресметрина + ТХ, цисметрина + ТХ, клоцитрина + ТХ,
 ацетоарсенита меди + ТХ, арсената меди + ТХ, олеата меди + ТХ, кумитоата + ТХ,
 криолита + ТХ, CS 708 + ТХ, цианофенфоса + ТХ, цианофоса + ТХ, циклетрина + ТХ,
 цитиоата + ТХ, d-тетраметрина + ТХ, DAEP + ТХ, дазомета + ТХ, декарбофурана + ТХ,
 диамидафоса + ТХ, дикаптона + ТХ, дихлофентиона + ТХ, дикрезила + ТХ,
 20 дицикланила + ТХ, диелдрина + ТХ, диэтил-5-метилпиразол-3-илфосфата + ТХ, дилора
 + ТХ, димефлутрина + ТХ, диметана + ТХ, диметрина + ТХ, диметилвинфоса + ТХ,
 диметилана + ТХ, динопропа + ТХ, диносама + ТХ, диносеба + ТХ, диофенолана + ТХ,
 диоксабензофоса + ТХ, дитикрофоса + ТХ, DSP + ТХ, экдистерона + ТХ, EI 1642 + ТХ,
 ЕМРС + ТХ, ЕРВР + ТХ, этафоса + ТХ, этиофенкарба + ТХ, этилформиата + ТХ,
 25 этилендибромида + ТХ, этилендихлорида + ТХ, оксида этилена + ТХ, EXD + ТХ,
 фенхлофоса + ТХ, фенетакарба + ТХ, фенитроотиона + ТХ, феноксакрима + ТХ,
 фенпиритрина + ТХ, фенсульфотиона + ТХ, фентион-этила + ТХ, флукофурана + ТХ,
 фосметилана + ТХ, фоспирата + ТХ, фостиэтана + ТХ, фуратиокарба + ТХ, фуретрина +
 ТХ, гуазатина + ТХ, ацетатов гуазатина + ТХ, тетрадиокарбоната натрия + ТХ,
 30 галфенпрокса + ТХ, HCN + ТХ, HEOD + ТХ, гептахлора + ТХ, гетерофоса + ТХ, NHDN
 + ТХ, синильной кислоты + ТХ, хиквинкарба + ТХ, IPSP + ТХ, изазофоса + ТХ,
 изобензана + ТХ, изодрина + ТХ, изофенфоса + ТХ, изолана + ТХ, изопротиолана + ТХ,
 изоксатиона + ТХ, ювенильного гормона I + ТХ, ювенильного гормона II + ТХ,
 ювенильного гормона III + ТХ, келевана + ТХ, кинопрена + ТХ, арсената свинца + ТХ,

лептофоса + ТХ, лиримфоса + ТХ, литидатиона + ТХ, м-куменилметилкарбамата + ТХ,
 фосфида магния + ТХ, мазидокса + ТХ, мекарфона + ТХ, меназона + ТХ, хлорида ртути
 + ТХ, месульфенфоса + ТХ, метама + ТХ, метам-калия + ТХ, метам-натрия + ТХ,
 фторида метансульфонила + ТХ, метокротофоса + ТХ, метопрена + ТХ, метотрина +
 5 ТХ, метоксихлора + ТХ, метилизотиоцианата + ТХ, метилхлороформа + ТХ,
 метиленхлорида + ТХ, метоксадиазона + ТХ, мирекса + ТХ, нафталофоса + ТХ,
 нафталина + ТХ, NS-170 + ТХ, никотина + ТХ, сульфата никотина + ТХ, нитиазина +
 ТХ, норникотина + ТХ, O-5-дихлор-4-йодфенил-O-этилэтилфосфонотиоата + ТХ, O,O-
 диэтил-O-4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-илфосфоротиоата + ТХ, O,O-диэтил-O-6-метил-
 10 2-пропилпиримидин-4-илфосфоротиоата + ТХ, O,O,O',O'-
 тетрапропилдитиопирофосфата + ТХ, олеиновой кислоты + ТХ, пара-дихлорбензола +
 ТХ, паратион-метила + ТХ, пентахлорфенола + ТХ, пентахлорфениллаурата + ТХ, PH
 60-38 + ТХ, фенкаптона + ТХ, фоснихлора + ТХ, фосфина + ТХ, фоксим-метила + ТХ,
 пириметафоса + ТХ, изомеров полихлордициклопентадиена + ТХ, арсенита калия + ТХ,
 15 тиоцианата калия + ТХ, прекоцена I + ТХ, прекоцена II + ТХ, прекоцена III + ТХ,
 примидофоса + ТХ, профлутрина + ТХ, промекарба + ТХ, протиофоса + ТХ,
 пиразофоса + ТХ, пиресметрина + ТХ, квассии + ТХ, квиналфос-метила + ТХ,
 квинотиона + ТХ, рафоксанида + ТХ, ресметрина + ТХ, ротенона + ТХ, кадетрина +
 ТХ, риании + ТХ, рианодина + ТХ, сабадиллы) + ТХ, шрадана + ТХ, себуфоса + ТХ, SI-
 20 0009 + ТХ, тиaproнила + ТХ, арсенита натрия + ТХ, цианида натрия + ТХ, фторида
 натрия + ТХ, гексафторсиликата натрия + ТХ, пентахлорфеноксида натрия + ТХ,
 селената натрия + ТХ, тиоцианата натрия + ТХ, сулкофурона + ТХ, сулкофурон-натрия
 + ТХ, сульфурилфторида + ТХ, сульпрофоса + ТХ, дегтярных масел + ТХ, тазимкарба +
 ТХ, TDE + ТХ, тебупиримфоса + ТХ, темфоса + ТХ, тераллетрина + ТХ,
 25 тетрахлорэтана + ТХ, тикрофоса + ТХ, тиоциклама + ТХ, гидрооксалата тиоциклама +
 ТХ, тионазина + ТХ, тиосултапа + ТХ, тиосултап-натрия + ТХ, тралометрина + ТХ,
 трансперметрина + ТХ, триазамата + ТХ, трихлорметафоса-3 + ТХ, трихлороната + ТХ,
 триметакарба + ТХ, толпрокарба + ТХ, трихлопирикарба + ТХ, трипрена + ТХ,
 вератридина + ТХ, вератрина + ТХ, ХМС + ТХ, зетаметрина + ТХ, фосфида цинка +
 30 ТХ, золапрофоса + ТХ, и меперфлутрина + ТХ, тетраметилфлутрина + ТХ, оксида
 бис(трибутилолова) + ТХ, бромацетамида + ТХ, фосфата железа + ТХ, никлосамид-
 оламина + ТХ, оксида трибутилолова + ТХ, пириморфа + ТХ, трифенморфа + ТХ, 1,2-
 дибром-3-хлорпропана + ТХ, 1,3-дихлорпропена + ТХ, 3,4-дихлортетрагидротиофен-
 1,1-диоксида + ТХ, 3-(4-хлорфенил)-5-метилгроданина + ТХ, 5-метил-6-тиоксо-1,3,5-

тиадиазинан-3-илуксусной кислоты + ТХ, 6-изопентениламинопурина + ТХ, 2-фтор-N-(3-метоксифенил)-9H-пурин-6-амин + ТХ, бенклотиаза + ТХ, цитокининов + ТХ, DCIP + ТХ, фурфурола + ТХ, изамидофоса + ТХ, кинетина + ТХ, композиции на основе *Myrothecium verrucaria* + ТХ, тетрахлортиофена + ТХ, ксиленолов + ТХ, зеатина + ТХ,

5 этилксантата калия + ТХ, ацибензолара + ТХ, ацибензолар-S-метила + ТХ, экстракта *Reynoutria sachalinensis* + ТХ, альфа-хлоргидрина + ТХ, анту + ТХ, карбоната бария + ТХ, бистиосеми + ТХ, бродифакума + ТХ, бромадиолона + ТХ, брометалина + ТХ, хлорофацинона + ТХ, холекальциферола + ТХ, кумахлора + ТХ, кумафурила + ТХ, куматетрала + ТХ, кримидина + ТХ, дифенакума + ТХ, дифетиалона + ТХ,

10 дифацинона + ТХ, эргокальциферола + ТХ, флокумафена + ТХ, флуороацетамида + ТХ, флупропадина + ТХ, гидрохлорида флупропадина + ТХ, норбормида + ТХ, фосацетима + ТХ, фосфора + ТХ, пиндона + ТХ, пиринурона + ТХ, скиллирозида + ТХ, -фторацетата натрия + ТХ, сульфата таллия + ТХ, варфарина + ТХ, -2-(2-бутоксизтокси)этилпиперонилата + ТХ, 5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-гексилциклогекс-

15 2-енона + ТХ, фарнезола с неролидолом + ТХ, вербутина + ТХ, MGK 264 + ТХ, пиперонилбутоксид + ТХ, пипротала + ТХ, изомера пропила + ТХ, S421 + ТХ, сезамекса + ТХ, сезасмолина + ТХ, сульфоксида + ТХ, антрахинона + ТХ, нафтената меди + ТХ, оксихлорида меди + ТХ, дициклопентадиена + ТХ, тирама + ТХ, нафтената цинка + ТХ, цирама + ТХ, иманина + ТХ, рибавирина + ТХ, оксида ртути + ТХ,

20 тиофанат-метила + ТХ, азаконазола + ТХ, битертанола + ТХ, бромуконазола + ТХ, ципроконазола + ТХ, дифеноконазола + ТХ, диниконазола -+ ТХ, эпоксиконазола + ТХ, фенбуконазола + ТХ, флуквинконазола + ТХ, флузилазола + ТХ, флутриафола + ТХ, фураметпира + ТХ, гексаконазола + ТХ, имазалила + ТХ, имибен-коназола + ТХ, ипконазола + ТХ, метконазола + ТХ, миклобутанила + ТХ, паклобутразола + ТХ,

25 пефуразоата + ТХ, пенконазола + ТХ, протиоконазола + ТХ, пирифенокса + ТХ, прохлораза + ТХ, пропиконазола + ТХ, пиризоксазола + ТХ, -симеконазола + ТХ, тебукон-азола + ТХ, тетраконазола + ТХ, триадимефона + ТХ, триадименола + ТХ, трифлумизола + ТХ, тритиконазола + ТХ, анцимидола + ТХ, фенаримола + ТХ, нуаримола + ТХ, бупиримата + ТХ, диметиримола + ТХ, этиримола + ТХ, додеморфа +

30 ТХ, фенпропидина + ТХ, фенпропиморфа + ТХ, спироксамина + ТХ, тридеморфа + ТХ, ципродинила + ТХ, мепанипирима + ТХ, пириметанила + ТХ, фенпиклонила + ТХ, флудиоксонила + ТХ, беналаксила + ТХ, фуралаксила + ТХ, -металаксила - + ТХ, R металаксила + ТХ, офураса + ТХ, оксациксила + ТХ, карбендазима + ТХ, дебакарба + ТХ, фуберидазола -+ ТХ, тиабендазола + ТХ, хлостолината + ТХ, дихлостолина + ТХ,

миклозолина- + ТХ, процимидона + ТХ, винклозолина + ТХ, боскалида + ТХ,
 карбоксина + ТХ, фенфурама + ТХ, флутоланила + ТХ, мепронила + ТХ,
 оксикарбоксина + ТХ, пентиопирада + ТХ, тифлузамида + ТХ, додина + ТХ,
 иминоктадина + ТХ, азоксистробина + ТХ, димоксистробина + ТХ, энестробурина +
 5 ТХ, фенаминстробина + ТХ, флуфеноксистробина + ТХ, флуоксастробина + ТХ,
 крезоксим-метила + ТХ, метоминостробина + ТХ, трифлуксистробина + ТХ,
 орисастробина + ТХ, пикоксистробина + ТХ, пиракlostробина + ТХ, пираметостробина
 + ТХ, пираоксистробина + ТХ, фербама + ТХ, манкозеба + ТХ, манеба + ТХ, метирама
 + ТХ, пропиенеба + ТХ, цинеба + ТХ, каптафола + ТХ, каптана + ТХ, фтороимида + ТХ,
 10 фолпета + ТХ, толилфлуанида + ТХ, бордосской смеси + ТХ, оксида меди + ТХ,
 манкопера + ТХ, оксиновой меди + ТХ, нитротал-изопропила + ТХ, эдифенфоса + ТХ,
 ипробенфоса + ТХ, фосдифена + ТХ, толклофос-метила + ТХ, анилазина + ТХ,
 бентиаваликарба + ТХ, бластицидина-S + ТХ, хлоронеба -+ ТХ, хлороталонила + ТХ,
 цифлуфенамида + ТХ, цимоксанила + ТХ, циклобуттрифлурама + ТХ, диклоцимета +
 15 ТХ, дикломезина -+ ТХ, диклорана + ТХ, диэтофенкарба + ТХ, диметоморфа -+ ТХ,
 флуморфа + ТХ, дитианона + ТХ, этабоксама + ТХ, этридиазола + ТХ, фамоксадона +
 ТХ, фенамидона + ТХ, феноксанила + ТХ, феримзона + ТХ, флуазинома + ТХ,
 флуопиколида + ТХ, флусульфамида + ТХ, флуксапироксада + ТХ, -фенгексамида +
 ТХ, фосетил-алюминия -+ ТХ, химексазола + ТХ, ипроваликарба + ТХ, циазофамида +
 20 ТХ, метасульфокарба + ТХ, метрафенона + ТХ, пенцикурона + ТХ, фталида + ТХ,
 полиоксинов + ТХ, пропамокарба + ТХ, пирибенкарба + ТХ, проквиназида + ТХ,
 пироквиллона + ТХ, пириофенона + ТХ, квиноксифена + ТХ, квинтозена + ТХ,
 тиадинила + ТХ, триазоксида + ТХ, трициклазола + ТХ, трифорина + ТХ,
 валидамицина + ТХ, валифеналата + ТХ, зоксамида + ТХ, мандипропамида + ТХ,
 25 флубенетерама + ТХ, изопиразама + ТХ, седаксана + ТХ, бензовиндифлупира + ТХ,
 пидифлуметофена + ТХ, 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты
 (3',4',5'-трифтор-бифенил-2-ил)-амида + ТХ, изофлуципрам + ТХ, изотианила + ТХ,
 дипиметитрона + ТХ, 6-этил-5,7-диоксопирроло[4,5][1,4]дитиино[1,2-с]изотиазол-3-
 карбонитрила + ТХ, 2-(дифторметил)-N-[3-этил-1,1-диметилиндан-4-ил]пиридин-3-
 30 карбоксамида + ТХ, 4-(2,6-дифторфенил)-6-метил-5-фенилпиридазин-3-карбонитрила +
 ТХ, (R)-3-(дифторметил)-1-метил-N-[1,1,3-триметилиндан-4-ил]пиразол-4-
 карбоксамида + ТХ, 4-(2-бром-4-фторфенил)-N-(2-хлор-6-фторфенил)-2,5-
 диметилпиразол-3-амина + ТХ, 4-(2-бром-4-фторфенил)-N-(2-хлор-6-фторфенил)-1,3-
 диметил-1Н-пиразол-5-амина + ТХ, флуиндапир + ТХ, куметоксисробина

(цзясянцзюньчжи) + ТХ, лвбенмиксианана + ТХ, дихлобентиазокса + ТХ, мандестробина + ТХ, 3-(4,4-дифтор-3,4-дигидро-3,3-диметилизохинолин-1-ил)хинолона + ТХ, 2-[2-фтор-6-[(8-фтор-2-метил-3-хинолил)окси]фенил]пропан-2-ола + ТХ, оксатиапипролина + ТХ, трет-бутил-N-[6-[[[(1-метилтетразол-5-ил)-фенилметилен]амино]оксиметил]-2-пиридил]карбамата + ТХ, пиразифлумида + ТХ, инпирфлуксама + ТХ, тролпрокарб + ТХ, мефентрифлуконазола + ТХ, ипфентрифлуконазола + ТХ, 2-(дифторметил)-N-[(3R)-3-этил-1,1-диметилиндан-4-ил]пиридин-3-карбоксамида + ТХ, N'-(2,5-диметил-4-феноксифенил)-N-этил-N-метилформамина + ТХ, N'-[4-(4,5-дихлортиазол-2-ил)окси-2,5-диметилфенил]-N-этил-N-метилформамина + ТХ, [2-[3-[2-[1-[2-[3,5-бис(дифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]тиазол-4-ил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-3-хлорфенил]метансульфоната + ТХ, бут-3-инил-N-[6-[[[(Z)-[(1-метилтетразол-5-ил)-фенилметилен]амино]оксиметил]-2-пиридил]карбамата + ТХ, метил-N-[[5-[4-(2,4-диметилфенил)триазол-2-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата + ТХ, 3-хлор-6-метил-5-фенил-4-(2,4,6-трифторфенил)пиридазина + ТХ, пиридахлометила + ТХ, 3-(дифторметил)-1-метил-N-[1,1,3-триметилиндан-4-ил]пиразол-4-карбоксамида + ТХ, 1-[2-[[1-(4-хлорфенил)пиразол-3-ил]оксиметил]-3-метилфенил]-4-метилтетразол-5-она + ТХ, 1-метил-4-[3-метил-2-[[2-метил-4-(3,4,5-триметилпиразол-1-ил)фенокси]метил]фенил]тетразол-5-она + ТХ, аминопирифена + ТХ, аметоктрадина + ТХ, амисулброма + ТХ, пенфлуфена + ТХ, (Z,2E)-5-[1-(4-хлорфенил)пиразол-3-ил]окси-2-метоксиимино-N,3-диметилпент-3-енамида + ТХ, флорилпикоксамид + ТХ, фенпикоксамид + ТХ, тебуфловина + ТХ, ипфлуфеноквин + ТХ, квинофумелина + ТХ, изофетамида + ТХ, N-[2-[2,4-дихлорфенокси]фенил]-3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-карбоксамида + ТХ, N-[2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-карбоксамида + ТХ, бензотиостробина + ТХ, фенамакрила + ТХ, цинковая соль 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиола (2:1) + ТХ, флуопирама + ТХ, флутианила + ТХ, флуопимомида + ТХ, пирапропоин + ТХ, пикарбутразокса + ТХ, 2-(дифторметил)-N-(3-этил-1,1-диметилиндан-4-ил)пиридин-3-карбоксамида + ТХ, 2-(дифторметил)-N-((3R)-1,1,3-триметилиндан-4-ил)пиридин-3-карбоксамида + ТХ, 4-[[6-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-пиридил]окси]бензонитрила + ТХ, метилтетрапрол + ТХ, 2-(дифторметил)-N-((3R)-1,1,3-триметилиндан-4-ил)пиридин-3-карбоксамида + ТХ, α -(1,1-диметилэтил)- α -[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]-5-пиримидинметанола + ТХ, флуоксапипролина + ТХ, эноксастробина + ТХ, 4-[[6-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1,2,4-

триазол-1-ил)пропил]-3-пиридил]окси]бензонитрила + ТХ, 4-[[6-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(5-сульфанил-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-пиридил]окси]бензонитрила + ТХ, 4-[[6-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(5-тиоксо-4Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-пиридил]окси]бензонитрила + ТХ,

5 тринексапака + ТХ, кумоксистеробина + ТХ, чжуншенмицина + ТХ, тиодиазола меди + ТХ, тиазола цинка + ТХ, амектотрактин + ТХ, ипродиона + ТХ; N'-[5-бром-2-метил-6-[(1S)-1-метил-2-пропоксиэтокси]-3-пиридил]-N-этил-N-метилформамина + ТХ, N'-[5-бром-2-метил-6-[(1R)-1-метил-2-пропоксиэтокси]-3-пиридил]-N-этил-N-метилформамина + ТХ, N'-[5-бром-2-метил-6-(1-метил-2-пропоксиэтокси)-3-пиридил]-N-этил-N-метилформамина + ТХ, N'-[5-хлор-2-метил-6-(1-метил-2-пропоксиэтокси)-3-пиридил]-N-этил-N-метилформамина + ТХ, N'-[5-бром-2-метил-6-(1-метил-2-пропоксиэтокси)-3-пиридил]-N-изопропил-N-метилформамина + ТХ

10 (данные соединения могут быть получены согласно способам, описанным в WO 2015/155075); N'-[5-бром-2-метил-6-(2-пропоксипропокси)-3-пиридил]-N-этил-N-метилформамина + ТХ (данное соединение может быть получено согласно способам, описанным в IPCOM000249876D); N-изопропил-N'-[5-метокси-2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-фенилэтил)фенил]-N-метилформамина + ТХ, N'-[4-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-5-метокси-2-метилфенил]-N-изопропил-N-метилформамина + ТХ (данные соединения могут быть получены согласно

20 способам, описанным в WO 2018/228896); N-этил-N'-[5-метокси-2-метил-4-[2-трифторметил)оксетан-2-ил]фенил]-N-метилформамина + ТХ, N-этил-N'-[5-метокси-2-метил-4-[2-трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил]фенил]-N-метилформамина + ТХ (данные соединения могут быть получены согласно способам, описанным в WO 2019/110427); N-[(1R)-1-бензил-3-хлор-1-метилбут-3-енил]-8-фторхинолин-3-карбоксамид + ТХ, N-[(1S)-1-бензил-3,3,3-трифтор-1-метилпропил]-8-фторхинолин-3-карбоксамид + ТХ, N-[(1S)-1-бензил-1,3-диметилбутил]-7,8-дифторхинолин-3-карбоксамид + ТХ, 8-фтор-N-[1-[(3-фторфенил)метил]-1,3-диметилбутил]хинолин-3-карбоксамид + ТХ, N-(1-бензил-1,3-диметилбутил)-8-фторхинолин-3-карбоксамид + ТХ, N-[(1R)-1-бензил-1,3-диметилбутил]-8-фторхинолин-3-карбоксамид + ТХ, N-[(1S)-1-бензил-1,3-диметилбутил]-8-фторхинолин-3-карбоксамид + ТХ, N-(1-бензил-3-хлор-1-метилбут-3-енил)-8-фторхинолин-3-карбоксамид + ТХ (данные соединения могут

30 быть получены согласно способам, описанным в WO 2017/153380); 1-(6,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-4,4,5-трифтор-3,3-диметилизохинолина + ТХ, 1-(6,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-4,4,6-трифтор-3,3-диметилизохинолина +

ТХ, 4,4-дифтор-3,3-диметил-1-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)изохинолина +
ТХ, 4,4-дифтор-3,3-диметил-1-(7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)изохинолина +
ТХ, 1-(6-хлор-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-4,4-дифтор-3,3-
диметилизохинолина + ТХ (данные соединения могут быть получены согласно
5 способам, описанным в WO 2017/025510); 1-(4,5-диметилбензимидазол-1-ил)-4,4,5-
трифтор-3,3-диметилизохинолина + ТХ, 1-(4,5-диметилбензимидазол-1-ил)-4,4-дифтор-
3,3-диметилизохинолина + ТХ, 6-хлор-4,4-дифтор-3,3-диметил-1-(4-
метилбензимидазол-1-ил)изохинолина + ТХ, 4,4-дифтор-1-(5-фтор-4-
метилбензимидазол-1-ил)-3,3-диметилизохинолина + ТХ, 3-(4,4-дифтор-3,3-диметил-1-
10 изохинолил)-7,8-дигидро-6Н-циклопента[е]бензимидазола + ТХ (данные соединения
могут быть получены согласно способам, описанным в WO 2016/156085); N-метокси-
N-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-
ил]фенил]метил]циклопропанкарбоксамид + ТХ, N,2-диметокси-N-[[4-[5-
(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]пропанамида + ТХ, N-этил-2-
15 метил-N-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]пропанамида + ТХ,
1-метокси-3-метил-1-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-
ил]фенил]метил]мочевины + ТХ, 1,3-диметокси-1-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-
оксадиазол-3-ил]фенил]метил]мочевины + ТХ, 3-этил-1-метокси-1-[[4-[5-
(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]мочевины + ТХ, N-[[4-[5-
20 (трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]пропанамида + ТХ, 4,4-диметил-2-
[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]изоксазолидин-3-она + ТХ,
5,5-диметил-2-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-
ил]фенил]метил]изоксазолидин-3-она + ТХ, этил-1-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-
оксадиазол-3-ил]фенил]метил]пиразол-4-карбоксилата + ТХ, N,N-диметил-1-[[4-[5-
25 (трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]-1,2,4-триазол-3-амин + ТХ.
Соединения в данном абзаце могут быть получены согласно способам, описанным в
WO 2017/055473, WO 2017/055469, WO 2017/093348 и WO 2017/118689; 2-[6-(4-
хлорфенокси)-2-(трифторметил)-3-пиридил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола + ТХ
(данное соединение может быть получено согласно способам, описанным в
30 WO 2017/029179); 2-[6-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)-3-пиридил]-1-(1,2,4-
триазол-1-ил)пропан-2-ола + ТХ (данное соединение может быть получено согласно
способам, описанным в WO 2017/029179); 3-[2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-фторфенил)-
2-гидроксипропил]имидазол-4-карбонитрила + ТХ (данное соединение может быть
получено согласно способам, описанным в WO 2016/156290); 3-[2-(1-

хлорциклопропил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксипропил]имидазол-4-
 карбонитрила + ТХ (данное соединение может быть получено согласно способам,
 описанным в WO 2016/156290); (4-феноксифенил)метил-2-амино-6-метил-пиридин-3-
 карбоксилата + ТХ (данное соединение может быть получено согласно способам,
 5 описанным в WO 2014/006945); 2,6-диметил-1Н,5Н-[1,4]дитиино[2,3-с:5,6-с']дипиррол-
 1,3,5,7(2Н,6Н)-тетрона + ТХ (данное соединение может быть получено согласно
 способам, описанным в WO 2011/138281); N-метил-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-
 оксадиазол-3-ил]бензолкарботиоамида + ТХ; N-метил-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-
 оксадиазол-3-ил]бензамида + ТХ; (Z,2E)-5-[1-(2,4-дихлорфенил)пиразол-3-ил]окси-2-
 10 метоксиимино-N,3-диметилпент-3-енамида + ТХ (данное соединение может быть
 получено согласно способам, описанным в WO 2018/153707); N'-(2-хлор-5-метил-4-
 феноксифенил)-N-этил-N-метилформамина + ТХ; N'-[2-хлор-4-(2-фторфенокси)-5-
 метилфенил]-N-этил-N-метилформамина + ТХ (данное соединение может быть
 получено согласно способам, описанным в WO 2016/202742); 2-(дифторметил)-N-[(3S)-
 15 3-этил-1,1-диметилиндан-4-ил]пиридин-3-карбоксамид + ТХ (данное соединение
 может быть получено согласно способам, описанным в WO 2014/095675); (5-метил-2-
 пиридил)-[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метанона + ТХ, (3-
 метилизоксазол-5-ил)-[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метанона +
 ТХ (данные соединения могут быть получены согласно способам, описанным в
 20 WO 2017/220485); 2-оксо-N-пропил-2-[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-
 ил]фенил]ацетамида + ТХ (данное соединение может быть получено согласно
 способам, описанным в WO 2018/065414); этил-1-[[5-[5-(трифторметил)-1,2,4-
 оксадиазол-3-ил]-2-тиенил]метил]пиразол-4-карбоксилата + ТХ (данное соединение
 может быть получено согласно способам, описанным в WO 2018/158365); 2,2-дифтор-
 25 N-метил-2-[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]ацетамида + ТХ, N-[(E)-
 метоксииминометил]-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензамида + ТХ, N-
 [(Z)-метоксииминометил]-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензамида + ТХ,
 N-[N-метокси-С-метил-карбонимидаил]-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-
 ил]бензамида + ТХ (данные соединения могут быть получены согласно способам,
 30 описанным в WO 2018/202428);
 микроорганизмы, в том числе *Acinetobacter lwoffii* + ТХ, *Acremonium alternatum* + ТХ +
 ТХ, *Acremonium cephalosporium* + ТХ + ТХ, *Acremonium diospyri* + ТХ, *Acremonium*
obclavatum + ТХ, *Adoxophyes orana granulovirus* (AdoxGV) (Capex®) + ТХ,
Agrobacterium radiobacter, штамм К84 (Galltrol-A®) + ТХ, *Alternaria alternate* + ТХ,

Alternaria cassia + TX, *Alternaria destruens* (Smolder®) + TX, *Ampelomyces quisqualis* (AQ10®) + TX, *Aspergillus flavus* AF36 (AF36®) + TX, *Aspergillus flavus* NRRL 21882 (Aflaguard®) + TX, *Aspergillus* spp. + TX, *Aureobasidium pullulans* + TX, *Azospirillum* + TX, (MicroAZ® + TX, TAZO B®) + TX, *Azotobacter* + TX, *Azotobacter chroococcum* (Azotomeal®) + TX, цисты *Azotobacter* (Bionatural Blooming Blossoms®) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* + TX, *Bacillus cereus* + TX, *Bacillus chitinosporus*, штамм CM-1 + TX, *Bacillus chitinosporus*, штамм AQ746 + TX, *Bacillus licheniformis*, штамм HB-2 (Biostart™ Rhizoboost®) + TX, *Bacillus licheniformis*, штамм 3086 (EcoGuard® + TX, Green Releaf®) + TX, *Bacillus circulans* + TX, *Bacillus firmus* (BioSafe® + TX, BioNem-WP® + TX, VOTiVO®) + TX, *Bacillus firmus*, штамм I-1582 + TX, *Bacillus macerans* + TX, *Bacillus marismortui* + TX, *Bacillus megaterium* + TX, *Bacillus mycoides*, штамм AQ726 + TX, *Bacillus papillae* (Milky Spore Powder®) + TX, *Bacillus pumilus* spp. + TX, *Bacillus pumilus*, штамм GB34 (Yield Shield®) + TX, *Bacillus pumilus*, штамм AQ717 + TX, *Bacillus pumilus*, штамм QST 2808 (Sonata® + TX, Ballad Plus®) + TX, *Bacillus spahericus* (VectoLex®) + TX, *Bacillus* spp. + TX, *Bacillus* spp., штамм AQ175 + TX, *Bacillus* spp., штамм AQ177 + TX, *Bacillus* spp., штамм AQ178 + TX, *Bacillus subtilis*, штамм QST 713 (CEASE® + TX, Serenade® + TX, Rhapsody®) + TX, *Bacillus subtilis*, штамм QST 714 (JAZZ®) + TX, *Bacillus subtilis*, штамм AQ153 + TX, *Bacillus subtilis*, штамм AQ743 + TX, *Bacillus subtilis*, штамм QST3002 + TX, *Bacillus subtilis*, штамм QST3004 + TX, *Bacillus subtilis* разновидность *amyloliquefaciens*, штамм FZB24 (Taegro® + TX, Rhizopro®) + TX, Cry 2Ae *Bacillus thuringiensis* + TX, Cry1Ab *Bacillus thuringiensis* + TX, *Bacillus thuringiensis aizawai* GC 91 (Agree®) + TX, *Bacillus thuringiensis israelensis* (BMP123® + TX, Aquabac® + TX, VectoBac®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Javelin® + TX, Deliver® + TX, CryMax® + TX, Bonide® + TX, Scutella WP® + TX, Turilav WP® + TX, Astuto® + TX, Dipel WP® + TX, Biobit® + TX, Foray®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* BMP 123 (Baritone®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* HD-1 (Bioprotec-CAF/3P®) + TX, *Bacillus thuringiensis*, штамм BD№32 + TX, *Bacillus thuringiensis*, штамм AQ52 + TX, *Bacillus thuringiensis* разновидность *aizawai* (XenTari® + TX, DiPel®) + TX, разновидности бактерий (GROWMEND® + TX, GROWSWEET® + TX, Shootup®) + TX, бактериофаг *Clavipacter michiganensis* (AgriPhage®) + TX, Bakflor® + TX, *Beauveria bassiana* (Beaugenic® + TX, Brocaril WP®) + TX, *Beauveria bassiana* GHA (Mycotrol ES® + TX, Mycotrol O® + TX, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria brongniartii* (Engerlingspilz® + TX, Schweizer Beauveria® + TX, Melocont®) + TX, *Beauveria* spp. + TX, *Botrytis cineria* + TX, *Bradyrhizobium*

japonicum (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus brevis* + TX, *Bacillus thuringiensis tenebrionis* (Novodor®) + TX, BtBooster + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny® + TX, Intercept® + TX, Blue Circle®) + TX, *Burkholderia gladii* + TX, *Burkholderia gladioli* + TX, *Burkholderia* spp. + TX, грибок полевого бодяка (CBH Canadian Bioherbicide®) + TX, *Candida butyri* + TX, *Candida famata* + TX, *Candida fructus* + TX, *Candida glabrata* + TX, *Candida guilliermondii* + TX, *Candida melibiosica* + TX, *Candida oleophila*, штамм O + TX, *Candida parapsilosis* + TX, *Candida pelliculosa* + TX, *Candida pulcherrima* + TX, *Candida reukaufii* + TX, *Candida saitoana* (Bio-Coat® + TX, Biocure®) + TX, *Candida sake* + TX, *Candida* spp. + TX, *Candida tenuis* + TX, *Cedecea dravisae* + TX, *Cellulomonas flavigena* + TX, *Chaetomium cochliodes* (Nova-Cide®) + TX, *Chaetomium globosum* (Nova-Cide®) + TX, *Chromobacterium subsugae*, штамм PRAA4-1T (Grandevo®) + TX, *Cladosporium cladosporioides* + TX, *Cladosporium oxysporum* + TX, *Cladosporium chlorocephalum* + TX, *Cladosporium* spp. + TX, *Cladosporium tenuissimum* + TX, *Clonostachys rosea* (EndoFine®) + TX, *Colletotrichum acutatum* + TX, *Coniothyrium minitans* (Cotans WG®) + TX, *Coniothyrium* spp. + TX, *Cryptococcus albidus* (YIELDPLUS®) + TX, *Cryptococcus humicola* + TX, *Cryptococcus infirmo-miniatius* + TX, *Cryptococcus laurentii* + TX, *Cryptophlebia leucotreta granulovirus* (Cryptex®) + TX, *Cupriavidus campinensis* + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (CYD-X®) + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (Madex® + TX, Madex Plus® + TX, Madex Max/Carpovirusine®) + TX, *Cylindrobasidium laeve* (Stumpout®) + TX, *Cylindrocladium* + TX, *Debaryomyces hansenii* + TX, *Drechslera hawaiiensis* + TX, *Enterobacter cloacae* + TX, *Enterobacteriaceae* + TX, *Entomophthora virulenta* (Vektor®) + TX, *Epicoccum nigrum* + TX, *Epicoccum purpurascens* + TX, *Epicoccum* spp. + TX, *Filobasidium floriforme* + TX, *Fusarium acuminatum* + TX, *Fusarium chlamydosporum* + TX, *Fusarium oxysporum* (Fusaclean®/Biofox C®) + TX, *Fusarium proliferatum* + TX, *Fusarium* spp. + TX, *Galactomyces geotrichum* + TX, *Gliocladium catenulatum* (Primastop® + TX, Prestop®) + TX, *Gliocladium roseum* + TX, *Gliocladium* spp. (SoilGard®) + TX, *Gliocladium virens* (Soilgard®) + TX, *Granulovirus* (Granupom®) + TX, *Halobacillus halophilus* + TX, *Halobacillus litoralis* + TX, *Halobacillus trueperi* + TX, *Halomonas* spp. + TX, *Halomonas subglaciescola* + TX, *Halovibrio variabilis* + TX, *Hanseniaspora uvarum* + TX, вирус ядерного полиэдроза *Helicoverpa armigera* (Helicovex®) + TX, вирус ядерного полиэдроза *Helicoverpa zea* (Gemstar®) + TX, изофлавоноид – формонетин (Myconate®) + TX, *Kloeckera apiculata* + TX, *Kloeckera* spp. + TX, *Lagenidium giganteum* (Laginex®) + TX, *Lecanicillium longisporum* (Vertiblast®) + TX, *Lecanicillium muscarium* (Vertikil®) + TX, вирус ядерного полиэдроза *Lymantria*

Dispar (Disparvirus®) + TX, *Marinococcus halophilus* + TX, *Meira geulakonigii* + TX,
Metarhizium anisopliae (Met52®) + TX, *Metarhizium anisopliae* (Destruxin WP®) + TX,
Metschnikowia fruticola (Shemer®) + TX, *Metschnikowia pulcherrima* + TX, *Microdochium*
dimerum (Antibot®) + TX, *Micromonospora coerulea* + TX, *Microsphaeropsis ochracea* +
5 TX, *Muscodor albus* 620 (Muscudor®) + TX, *Muscodor roseus*, штамм А3-5 + TX,
Mycorrhizae spp. (AMykor® + TX, Root Maximizer®) + TX, *Myrothecium verrucaria*,
штамм АARC-0255 (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, *Ophiostoma piliferum*, штамм
D97 (Sylvanex®) + TX, *Paecilomyces farinosus* + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (PFR-
97® + TX, PreFeRal®) + TX, *Paecilomyces linacinus* (Biostat WP®) + TX, *Paecilomyces*
10 *lilacinus*, штамм 251 (MeloCon WG®) + TX, *Paenibacillus polymyxa* + TX, *Pantoea*
agglomerans (BlightBan C9-1®) + TX, *Pantoea* spp. + TX, *Pasteuria* spp. (Econem®) + TX,
Pasteuria nishizawae + TX, *Penicillium aurantiogriseum* + TX, *Penicillium billai*
(Jumpstart® + TX, TagTeam®) + TX, *Penicillium brevicompactum* + TX, *Penicillium*
frequentans + TX, *Penicillium griseofulvum* + TX, *Penicillium purpurogenum* + TX,
15 *Penicillium* spp. + TX, *Penicillium viridicatum* + TX, *Phlebiopsis gigantea* (Rotstop®) +
TX, солюбилизирующие фосфаты бактерии (Phosphomeal®) + TX, *Phytophthora*
cryptogea + TX, *Phytophthora palmivora* (Devine®) + TX, *Pichia anomala* + TX, *Pichia*
guillemontii + TX, *Pichia membranaefaciens* + TX, *Pichia onychis* + TX, *Pichia stipites* +
TX, *Pseudomonas aeruginosa* + TX, *Pseudomonas aureofaciens* (Spot-Less Biofungicide®)
20 + TX, *Pseudomonas cepacia* + TX, *Pseudomonas chlororaphis* (AtEze®) + TX,
Pseudomonas corrugate + TX, *Pseudomonas fluorescens*, штамм А506 (BlightBan А506®)
+ TX, *Pseudomonas putida* + TX, *Pseudomonas reactans* + TX, *Pseudomonas* spp. + TX,
Pseudomonas syringae (Bio-Save®) + TX, *Pseudomonas viridiflava* + TX, *Pseudomonas*
fluorescens (Zequanox®) + TX, *Pseudozyma flocculosa*, штамм PF-A22 UL (Sporodex L®)
25 + TX, *Puccinia canaliculata* + TX, *Puccinia thlaspeos* (Wood Warrior®) + TX, *Pythium*
paroeandrum + TX, *Pythium oligandrum* (Polygandron® + TX, Polyversum®) + TX,
Pythium periplocum + TX, *Rhanelia aquatilis* + TX, *Rhanelia* spp. + TX, *Rhizobia* (Dormal®
+ TX, Vault®) + TX, *Rhizoctonia* + TX, *Rhodococcus globerulus*, штамм АQ719 + TX,
Rhodosporidium diobovatum + TX, *Rhodosporidium toruloides* + TX, *Rhodotorula* spp. +
30 TX, *Rhodotorula glutinis* + TX, *Rhodotorula graminis* + TX, *Rhodotorula mucilagnosa* +
TX, *Rhodotorula rubra* + TX, *Saccharomyces cerevisiae* + TX, *Salinococcus roseus* + TX,
Sclerotinia minor + TX, *Sclerotinia minor* (SARRITOR®) + TX, *Scytalidium* spp. + TX,
Scytalidium uredinicola + TX, вирус ядерного полиэдроза *Spodoptera exigua* (Spod-X® +
TX, Spexit®) + TX, *Serratia marcescens* + TX, *Serratia plymuthica* + TX, *Serratia* spp. +

TX, *Sordaria fimicola* + TX, вирус ядерного полиэдроза *Spodoptera littoralis* (Littovir®) + TX, *Sporobolomyces roseus* + TX, *Stenotrophomonas maltophilia* + TX, *Streptomyces ahygroscopicus* + TX, *Streptomyces albaduncus* + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX, *Streptomyces galbus* + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX, *Streptomyces griseoviridis* (Mycostop®) + TX, *Streptomyces lydicus* (Actinovate®) + TX, *Streptomyces lydicus* WYEC-108 (ActinoGrow®) + TX, *Streptomyces violaceus* + TX, *Tilletiopsis minor* + TX, *Tilletiopsis* spp. + TX, *Trichoderma asperellum* (T34 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma gamsii* (Tenet®) + TX, *Trichoderma atroviride* (Plantmate®) + TX, *Trichoderma hamatum* TH 382 + TX, *Trichoderma harzianum rifai* (Mycostar®) + TX, *Trichoderma harzianum* T-22 (Trianum-P®) + TX, PlantShield HC® + TX, RootShield® + TX, Trianum-G®) + TX, *Trichoderma harzianum* T-39 (Trichodex®) + TX, *Trichoderma inhamatum* + TX, *Trichoderma koningii* + TX, *Trichoderma* spp. LC 52 (Sentinel®) + TX, *Trichoderma lignorum* + TX, *Trichoderma longibrachiatum* + TX, *Trichoderma polysporum* (Binab T®) + TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens* + TX, *Trichoderma virens* (ранее *Gliocladium virens* GL-21) (SoilGuard®) + TX, *Trichoderma viride* + TX, *Trichoderma viride*, штамм ICC 080 (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans* + TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium* spp. + TX, *Trichothecium roseum* + TX, *Typhula phacorrhiza*, штамм 94670 + TX, *Typhula phacorrhiza*, штамм 94671 + TX, *Ulocladium atrum* + TX, *Ulocladium oudemansii* (Botry-Zen®) + TX, *Ustilago maydis* + TX, различные бактерии и дополнительные микроэлементы (Natural II®) + TX, различные грибы (Millennium Microbes®) + TX, *Verticillium chlamydosporium* + TX, *Verticillium lecanii* (Mycotal® + TX, Vertalec®) + TX, Vip3Aa20 (VIPtera®) + TX, *Virgibacillus marismortui* + TX, *Xanthomonas campestris* pv. *Poae* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, *Xenorhabdus nematophilus*; экстракты растений, в том числе сосновое масло (Retenol®) + TX, азадирахтин (Plasma Neem Oil® + TX, AzaGuard® + TX, MeemAzal® + TX, Molt-X® + TX, Botanical IGR (Neemazad® + TX, Neemix®) + TX, каноловое масло (Lilly Miller Vegol®) + TX, *Chenopodium ambrosioides near ambrosioides* (Requiem®) + TX, экстракт *Chrysanthemum* (Crisant®) + TX, экстракт масла маргозы (Trilogy®) + TX, эфирные масла *Labiatae* (Botania®) + TX, экстракты масла гвоздики, розмарина, перечной мяты и тимьяна (Garden insect killer®) + TX, глицинбетаин (Greenstim®) + TX, чеснок + TX, масло лемонграсса (GreenMatch®) + TX, масло маргозы + TX, *Nepeta cataria* (масло котовника кошачьего) + TX, *Nepeta catarina* + TX, никотин + TX, масло душицы (MossBuster®) + TX, масло *Pedaliaceae* (Nematon®) + TX, пиретрум + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX,

ротенон (Eco Roten®) + TX, экстракт растений из семейства *Rutaceae* (Soleo®) + TX, соевое масло (Ortho ecosense®) + TX, масло чайного дерева (Timorex Gold®) + TX, масло тимьяна + TX, AGNIQUE® MMF + TX, BugOil® + TX, смесь экстрактов розмарина, кунжута, перечной мяты, тимьяна и корицы (EF 300®) + TX, смесь экстрактов гвоздики, розмарина и перечной мяты (EF 400®) + TX, смесь гвоздики, перечной мяты, масла чеснока и мяты (Soil Shot®) + TX, каолин (Screen®) + TX, глюкан, который запасают бурые водоросли (Laminarin®);

феромоны, в том числе феромон листовертки черноголовой (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, феромон яблоневой плодовой (Paramount dispenser-(CM)/ Isomate C-Plus®) + TX, феромон листовертки виноградной (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX, феромон листовертки (3M MEC – LR Sprayable Pheromone®) + TX, мускамон (Snip7 Fly Bait® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX, феромон листовертки восточной персиковой (3M oriental fruit moth sprayable pheromone®) + TX, феромон стеклянницы персиковой (Isomate-P®) + TX, феромон томатной острницы (3M Sprayable pheromone®) + TX, Entostat в виде порошка (экстракт пальмового дерева) (Exosex CM®) + TX, (E + TX,Z + TX,Z)-3 + TX,8 + TX,11 тетрадекатриенилацетат + TX, (Z + TX,Z + TX,E)-7 + TX,11 + TX,13-гексадекатриеналь + TX, (E + TX,Z)-7 + TX,9-додекадиен-1-илацетат + TX, 2-метил-1-бутанол + TX, ацетат кальция + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX,

лавандулилсененионат;

макроорганизмы, в том числе *Aphelinus abdominalis* + TX, *Aphidius ervi* (Aphelinus-System®) + TX, *Acerophagus papaya* + TX, *Adalia bipunctata* (Adalia-System®) + TX, *Adalia bipunctata* (Adaline®) + TX, *Adalia bipunctata* (Aphidalia®) + TX, *Ageniaspis citricola* + TX, *Ageniaspis fuscicollis* + TX, *Amblyseius andersoni* (Anderline®) + TX, Andersoni-System®) + TX, *Amblyseius californicus* (Amblyline® + TX, Spical®) + TX, *Amblyseius cucumeris* (Thripex® + TX, Bugline cucumeris®) + TX, *Amblyseius fallacis* (Fallacis®) + TX, *Amblyseius swirskii* (Bugline swirskii® + TX, Swirskii-Mite®) + TX, *Amblyseius womersleyi* (WomerMite®) + TX, *Amitus hesperidum* + TX, *Anagrus atomus* + TX, *Anagrus fusciventris* + TX, *Anagrus kamali* + TX, *Anagrus loeckii* + TX, *Anagrus pseudococci* (Citripar®) + TX, *Anicetus benefices* + TX, *Anisopteromalus calandrae* + TX, Anthocoris nemoralis (Anthocoris-System®) + TX, *Aphelinus abdominalis* (Apheline® + TX, Aphiline®) + TX, *Aphelinus asychis* + TX, *Aphidius colemani* (Aphipar®) + TX, *Aphidius ervi* (Ervipar®) + TX, *Aphidius gifuensis* + TX, *Aphidius matricariae* (Aphipar-M®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidend®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidoline®) + TX,

Aphytis lingnanensis + TX, *Aphytis melinus* + TX, *Aprostocetus hagenowii* + TX, *Atheta coriaria* (Staphyline®) + TX, *Bombus* spp. + TX, *Bombus terrestris* (Natupol Beehive®) + TX, *Bombus terrestris* (Beeline® + TX, Tripol®) + TX, *Cephalonomia stephanoderis* + TX, *Chilocorus nigritus* + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysoline®) + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysopa®) + TX, *Chrysoperla rufilabris* + TX, *Cirrospilus ingenuus* + TX, *Cirrospilus quadristriatus* + TX, *Citrostichus phyllocnistoides* + TX, *Closterocerus chamaeleon* + TX, *Closterocerus* spp. + TX, *Coccidoxenoides perminutus* (Planopar®) + TX, *Coccophagus cowperi* + TX, *Coccophagus lycimnia* + TX, *Cotesia flavipes* + TX, *Cotesia plutellae* + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (Cryptobug® + TX, Cryptoline®) + TX, *Cybocephalus nipponicus* + TX, *Dacnusa sibirica* + TX, *Dacnusa sibirica* (Minusa®) + TX, *Diglyphus isaea* (Diminex®) + TX, *Delphastus catalinae* (Delphastus®) + TX, *Delphastus pusillus* + TX, *Diachasmimorpha krausii* + TX, *Diachasmimorpha longicaudata* + TX, *Diaparsis jucunda* + TX, *Diaphorencyrtus aligarhensis* + TX, *Diglyphus isaea* + TX, *Diglyphus isaea* (Miglyphus® + TX, Digline®) + TX, *Dacnusa sibirica* (DacDigline® + TX, Minex®) + TX, *Diversinervus* spp. + TX, *Encarsia citrina* + TX, *Encarsia formosa* (Encarsia max® + TX, Encarline® + TX, En-Strip®) + TX, *Eretmocerus eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupeae* + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus* (Syrphidend®) + TX, *Eretmoceris siphonini* + TX, *Eretmocerus californicus* + TX, *Eretmocerus eremicus* (Ercal® + TX, Eretline e®) + TX, *Eretmocerus eremicus* (Bemimix®) + TX, *Eretmocerus hayati* + TX, *Eretmocerus mundus* (Bemipar® + TX, Eretline m®) + TX, *Eretmocerus siphonini* + TX, *Exochomus quadripustulatus* + TX, *Feltiella acarisuga* (Spidend®) + TX, *Feltiella acarisuga* (Feltiline®) + TX, *Fopius arisanus* + TX, *Fopius ceratitivorus* + TX, формонетин (Wirless Beehome®) + TX, *Franklinothrips vespiformis* (Vespop®) + TX, *Galendromus occidentalis* + TX, *Goniozus legneri* + TX, *Habrobracon hebetor* + TX, *Harmonia axyridis* (HarmoBeetle®) + TX, *Heterorhabditis* spp. (Lawn Patrol®) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* (NemaShield HB® + TX, Nemaseek® + TX, Terranem-Nam® + TX, Terranem® + TX, Larvanem® + TX, B-Green® + TX, NemAttack® + TX, Nematop®) + TX, *Heterorhabditis megidis* (Nemasys H® + TX, BioNem H® + TX, Exhibitline hm® + TX, Larvanem-M®) + TX, *Hippodamia convergens* + TX, *Hypoaspis aculeifer* (Aculeifer-System® + TX, Entomite-A®) + TX, *Hypoaspis miles* (Hypoline m® + TX, Entomite-M®) + TX, *Lbalia leucospoides* + TX, *Lecanoideus floccissimus* + TX, *Lemophagus errabundus* + TX, *Leptomastidea abnormis* + TX, *Leptomastix dactylopii* (Leptopar®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus lophanthae* + TX, *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar* (Natuflly®) + TX, *Lysiphlebus testaceipes* + TX, *Macrolophus*

- caliginosus* (Mirical-N® + TX, Macroline c® + TX, Mirical®) + TX, *Mesoseiulus longipes* + TX, *Metaphycus flavus* + TX, *Metaphycus lounsburyi* + TX, *Micromus angulatus* (Milacewing®) + TX, *Microterys flavus* + TX, *Muscidifurax raptorellus* и *Spalangia cameroni* (Biopar®) + TX, *Neodryinus typhlocybae* + TX, *Neoseiulus californicus* + TX,
- 5 *Neoseiulus cucumeris* (THRYPEX®) + TX, *Neoseiulus fallacis* + TX, *Nesideocoris tenuis* (NesidioBug® + TX, Nesibug®) + TX, *Ophyra aenescens* (Biofly®) + TX, *Orius insidiosus* (Thripor-I® + TX, Oriline i®) + TX, *Orius laevigatus* (Thripor-L® + TX, Oriline l®) + TX, *Orius majusculus* (Oriline m®) + TX, *Orius strigicollis* (Thripor-S®) + TX, *Pauesia juniperorum* + TX, *Pediobius foveolatus* + TX, *Phasmarhabditis hermaphrodita*
- 10 (Nemaslug®) + TX, *Phymastichus coffea* + TX, *Phytoseiulus macropilus* + TX, *Phytoseiulus persimilis* (Spidex® + TX, Phytoline p®) + TX, *Podisus maculiventris* (Podisus®) + TX, *Pseudacteon curvatus* + TX, *Pseudacteon obtusus* + TX, *Pseudacteon tricuspis* + TX, *Pseudaphycus maculipennis* + TX, *Pseudleptomastix mexicana* + TX, *Psyllaephagus pilosus* + TX, *Psytalia concolor* (комплекс видов) + TX, *Quadrastichus* spp. + TX, *Rhyzobius*
- 15 *lophanthae* + TX, *Rodolia cardinalis* + TX, *Rumina decollate* + TX, *Semielacher petiolatus* + TX, *Sitobion avenae* (Ervibank®) + TX, *Steinernema carpocapsae* (Nematac C® + TX, Millennium® + TX, BioNem C® + TX, NemAttack® + TX, Nemastar® + TX, Capsanem®) + TX, *Steinernema feltiae* (NemaShield® + TX, Nemasys F® + TX, BioNem F® + TX, Steinernema-System® + TX, NemAttack® + TX, Nemaplus® + TX, Exhibitline sf® + TX,
- 20 *Scia-rid®* + TX, *Entonem®*) + TX, *Steinernema kraussei* (Nemasys L® + TX, BioNem L® + TX, Exhibitline srb®) + TX, *Steinernema riobrave* (BioVector® + TX, BioVektor®) + TX, *Steinernema scapterisci* (Nematac S®) + TX, *Steinernema* spp. + TX, *Steinernematid* spp. (Guardian Nematodes®) + TX, *Stethorus punctillum* (Stethorus®) + TX, *Tamarixia radiate* + TX, *Tetrastichus setifer* + TX, *Thripobius semiluteus* + TX, *Torymus sinensis* + TX,
- 25 *Trichogramma brassicae* (Tricholine b®) + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricho-Strip®) + TX, *Trichogramma evanescens* + TX, *Trichogramma minutum* + TX, *Trichogramma ostrinae* + TX, *Trichogramma platneri* + TX, *Trichogramma pretiosum* + TX, *Xanthopimpla stemmator*; и
- другие биологические средства, в том числе абсцизовая кислота + TX, bioSea® + TX,
- 30 *Chondrostereum purpureum* (Chontrol Paste®) + TX, *Colletotrichum gloeosporioides* (Collego®) + TX, октаноат меди (Cueva®) + TX, дельтовидные ловушки (Trapline d®) + TX, *Erwinia amylovora* (харпин) (ProAct® + TX, Ni-HIBIT Gold CST®) + TX, феррофосфат (Ferramol®) + TX, воронковидные ловушки (Trapline y®) + TX, Gallex® + TX, Grower's Secret® + TX, гомобрассинолид + TX, фосфат железа (Lilly Miller Worry

Free Ferramol Slug & Snail Bait®) + TX, ловушка MCPPhail (Trapline f®) + TX, *Microctonus hyperodae* + TX, *Mycoleptodiscus terrestris* (Des-X®) + TX, BioGain® + TX, Aminomite® + TX, Zenox® + TX, феромонная ловушка (Thripline ams®) + TX, бикарбонат калия (MilStop®) + TX, калиевые соли жирных кислот (Sanova®) + TX, раствор силиката калия (Sil-Matrix®) + TX, йодид калия + тиоцианат калия (Enzicur®) + TX, SuffOil-X® + TX, яд паука + TX, *Nosema locustae* (Semaspore Organic Grasshopper Control®) + TX, клеевые ловушки (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX и ловушки (Takitrapline y + b®) + TX.

10 Ссылки в квадратных скобках после активных ингредиентов, например [3878-19-1], относятся к номеру согласно реестру Химической реферативной службы. Вышеописанные ингредиенты для смешивания являются известными. Если активные ингредиенты включены в "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Thirteenth Edition; Editor: C. D. S. TomLin; British Crop Protection Council],
15 то они описаны в нем под номером записи, приведенном в данном документе выше в круглых скобках для конкретного соединения; например, соединение "абамектин" описано под регистрационным номером (1). Если в данном документе выше к конкретному соединению добавлено "[CCN]", то рассматриваемое соединение включено в "Compendium of Pesticide Common Names", который доступен в Интернете
20 [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; например, соединение "ацетопрол" описано по адресу в Интернете <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

Большинство вышеописанных активных ингредиентов приведены в данном документе
25 выше под так называемым "общепринятым названием", соответствующем "общепринятому названию согласно ISO" или другому "общепринятому названию", которое используют в отдельных случаях. Если обозначение не является "общепринятым названием", для конкретного соединения в круглых скобках представлена природа обозначения, применяемого вместо него; в этом случае
30 применяют название согласно IUPAC, название согласно IUPAC/Химической реферативной службе, "химическое название", "традиционное название", "название соединения" или "код разработки" или, если не применяют ни одно из этих обозначений, ни "общепринятое название", то используют "альтернативное название".

"Регистрационный № по CAS" означает регистрационный номер согласно Химической реферативной службе.

Смесь активных ингредиентов соединений формулы I, выбранных из соединений, определенных в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и Е-1 – Е-27, и с активными ингредиентами, описанными выше, содержит соединение, выбранное из одного соединения, определенного в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и Е-1 – Е-27, и активный ингредиент, описанный выше, предпочтительно при соотношении компонентов в смеси от 100:1 до 1:6000, в частности, от 50:1 до 1:50, более предпочтительно при соотношении от 20:1 до 1:20, еще более предпочтительно от 10:1 до 1:10, крайне предпочтительно от 5:1 до 1:5, при этом особое предпочтение отдают соотношению от 2:1 до 1:2, и при этом соотношение от 4:1 до 2:1 является также предпочтительным, прежде всего при соотношении 1:1 или 5:1, или 5:2, или 5:3, или 5:4, или 4:1, или 4:2, или 4:3, или 3:1, или 3:2, или 2:1, или 1:5, или 2:5, или 3:5, или 4:5, или 1:4, или 2:4, или 3:4, или 1:3, или 2:3, или 1:2, или 1:600, или 1:300, или 1:150, или 1:35, или 2:35, или 4:35, или 1:75, или 2:75, или 4:75, или 1:6000, или 1:3000, или 1:1500, или 1:350, или 2:350, или 4:350, или 1:750, или 2:750, или 4:750. Эти соотношения компонентов смеси указаны по весу.

Вышеописанные смеси можно применять в способе контроля вредителей, который включает применение композиции, содержащей вышеописанную смесь, по отношению к вредителям или их среде обитания, за исключением способа лечения организма человека или животного путем хирургического вмешательства или терапии и способов диагностики, применяемых на практике в отношении организма человека или животного.

Смеси, содержащие соединение формулы I, выбранное из соединений, определенных в таблицах А-1 – А-27, В-1 – В-27, С-1 – С-27, D-1 – D-27 и Е-1 – Е-27, и один или несколько активных ингредиентов, описанных выше, можно применять, например, в виде отдельной "готовой смеси", в объединенной смеси для опрыскивания, состоящей из отдельных составов отдельных компонентов, представляющих собой активные ингредиенты, такой как "баковая смесь", и при объединенном применении отдельных активных ингредиентов, в случае их применения последовательным образом, т. е. один за другим с приемлемым коротким периодом, таким как несколько часов или дней.

Порядок применения соединений формулы I и активных ингредиентов, описанных выше, не является необходимым для осуществления настоящего изобретения.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать
5 дополнительные твердые или жидкие вспомогательные средства, такие как стабилизаторы, например неэпоксидированные или эпоксидированные растительные масла (например, эпоксидированное кокосовое масло, рапсовое масло или соевое
10 масло), противовспениватели, например силиконовое масло, консерванты, регуляторы вязкости, связующие и/или придающие липкость вещества, удобрения или другие активные ингредиенты для обеспечения специфических эффектов, например,
15 бактерициды, фунгициды, нематоциды, активаторы роста растения, моллюскоциды или гербициды.

Композиции согласно настоящему изобретению получают способом, известным *per se*,
15 в отсутствие вспомогательных средств, например, посредством измельчения, просеивания и/или прессования твердого активного ингредиента, а в присутствии по меньшей мере одного вспомогательного средства, например, посредством тщательного
20 перемешивания и/или измельчения активного ингредиента со вспомогательным(вспомогательными) средством(средствами). Такие способы получения композиций и применение соединений I для получения таких композиций также являются объектом настоящего изобретения.

Способы применения композиций, то есть способы контроля вредителей
25 вышеупомянутого типа, такие как распыление, разбрызгивание, опудривание, нанесение кистью, дражирование, разбрасывание или полив, которые будут выбирать для удовлетворения намеченных целей с учетом данных обстоятельств, и применение композиций для контроля вредителей вышеупомянутого типа являются другими
30 объектами настоящего изобретения. Типичные нормы концентрации активного ингредиента составляют от 0,1 до 1000 ppm, предпочтительно от 0,1 до 500 ppm. Норма применения на гектар, как правило, составляет от 1 до 2000 г активного ингредиента на гектар, в частности от 10 до 1000 г/га, предпочтительно от 10 до 600 г/га.

Предпочтительным способом нанесения в области защиты культур является нанесение на листву растений (внекорневое внесение), при этом можно выбрать частоту и норму

применения в соответствии с опасностью заражения рассматриваемым вредителем. В качестве альтернативы, активный ингредиент может достигать растений через корневую систему (системное действие) за счет орошения места произрастания растений жидкой композицией или за счет внедрения активного ингредиента в твердой форме в место произрастания растений, например в почву, например, в форме гранул (внесение в почву). В случае сельскохозяйственной культуры риса-падди такие гранулы можно дозировать в определенном количестве в затопляемое рисовое поле.

Соединения формулы I по настоящему изобретению и композиции на их основе также являются подходящими для защиты материала для размножения растений, например, семян, таких как плод, клубни или зерна, или саженцев от вредителей упомянутого выше типа. Материал для размножения можно обрабатывать с помощью соединения перед посадкой, например семя можно обрабатывать перед посевом. В качестве альтернативы соединение можно применять по отношению к косточкам семени (нанесение покрытия) либо с помощью замачивания косточек в жидкой композиции, либо с помощью нанесения слоя твердой композиции. Композиции также можно применять при посадке материала для размножения в место внесения, например, при внесении в борозду для семян во время рядового сева. Данные способы обработки материала для размножения растений и обработанный таким образом материал для размножения растений являются дополнительными объектами настоящего изобретения. Типичные нормы обработки будут зависеть от растения и вредителя/грибов, подлежащих контролю, и обычно они составляют от 1 до 200 граммов на 100 кг семян, предпочтительно от 5 до 150 граммов на 100 кг семян, как, например, от 10 до 100 граммов на 100 кг семян.

Термин "семя" охватывает семена и вегетативные части растения всех видов, в том числе без ограничения истинные семена, кусочки семян, корневые побеги, зерно злаковых, луковицы, плод, клубни, зерна, ризомы, черенки, нарезанные побеги и т. п., и согласно предпочтительному варианту осуществления означает истинные семена.

Настоящее изобретение также предусматривает семена, покрытые или обработанные с помощью соединения формулы I или содержащие таковое. Термин "покрытый или обработанный и/или содержащий" обычно означает, что активный ингредиент находится на большей части поверхности семени во время применения, хотя большая

или меньшая часть ингредиента может проникать в семенной материал в зависимости от способа применения. Если указанный семенной продукт (повторно) высаживают, он может поглощать активный ингредиент. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен материал для размножения растений с прикрепленным к нему соединением формулы I. Кроме того, в данном документе представлена композиция, содержащая материал для размножения растений, обработанный соединением формулы I.

Обработка семян включает все подходящие методики обработки семян, известные из уровня техники, такие как дражирование семян, покрытие семян, опудривание семян, пропитывание семян и гранулирование семян. Применение соединения формулы I при обработке семян может осуществляться с помощью любых известных способов, таких как распыление на семена или опыливание семян, перед посевом или во время посева/высаживания семян.

В каждом аспекте и варианте осуществления настоящего изобретения выражение "содержащий по сути" и его измененные формы являются предпочтительным вариантом осуществления выражения "содержащий" и его измененных форм, и выражение "состоящий из" и его измененные формы являются предпочтительным вариантом осуществления выражения "по сути состоящий из" и его измененных форм.

Раскрытие настоящей заявки представляет каждую и любую комбинацию вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

Следует отметить, что раскрытие в данном документе в отношении соединения формулы I является в равной мере применимым в отношении соединения каждой из формул I*, I'a, I-A, I'-A и таблиц A-1 – A-27, B-1 – B-27, C-1 – C-27, D-1 – D-27 и E-1 – E-27. Кроме того, предпочтительный энантиомер формулы I'a является применимым также в отношении соединений в таблицах A-1 – A-27, B-1 – B-27, C-1 – C-27, D-1 – D-27 и E-1 – E-27.

Соединения по настоящему изобретению могут отличаться от других подобных соединений благодаря более высокой эффективности при низких нормах применения и/или контролю разных видов вредителей, что способен проверить специалист в

данной области техники с использованием экспериментальных методик, используя при необходимости более низкие концентрации, например, 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm или 0,2 ppm; или более низкие нормы применения, например, 300 мг а. и., 200 мг а. и. или 100 мг а. и. на м². Более высокая эффективность может наблюдаться по наличию более благоприятного профиля безопасности (в отношении нецелевых организмов, обитающих на почве и в ней (таких как рыбы, птицы и пчелы), улучшенных физико-химических свойств или повышенной биоразлагаемости).

Биологические примеры

Следующие примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения. Определенные соединения по настоящему изобретению могут отличаться от известных соединений более высокой эффективностью при низких нормах применения, что способен проверить специалист в данной области техники с использованием экспериментальных методик, изложенных в примерах, используя при необходимости более низкие нормы применения, например, 50 ppm, 24 ppm, 12,5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1,5 ppm, 0,8 ppm или 0,2 ppm.

Пример В1. *Diabrotica balteata* (кукурузный жук)

Проростки маиса, помещенные на слой агара в 24-луночные микротитрационные планшеты, обрабатывали водными растворами тестируемого соединения, полученными из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm, путем распыления. После высушивания планшеты заражали личинками L2 (6-10 на лунку). Образцы оценивали в отношении смертности и ингибирования роста по сравнению с необработанными образцами через 4 дня после заражения.

Следующие соединения обеспечивали эффект, представляющий собой по меньшей мере 80% контроль, в по меньшей мере одной из двух категорий (смертность или ингибирование роста), при норме применения 200 ppm: P1, P2, P3, P4, P6, P7, P8, P9, P13, P16, P19, P22, P23, P24, P25, P27, P28, P29, P32, P33, P34, P36, P37, P38, P40, P41, P42, P43, P44, P46, P47, P48, P49, P50

Пример В2. *Euschistus heros* (неотропический коричневый клоп-щитник)

Листья сои на агаре в 24-луночных микротитрационных планшетах опрыскивали водными растворами тестируемого соединения, полученными из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm. После высушивания листья заражали нимфами N2.

Образцы оценивали в отношении смертности и ингибирования роста по сравнению с необработанными образцами через 5 дней после заражения.

Следующие соединения обеспечивали эффект, представляющий собой по меньшей мере 80% контроль, в по меньшей мере одной из двух категорий (смертность или ингибирование роста) при норме применения 200 ppm: P2, P28, P29, P32, P34, P36, P40, P47, P48, P49

Пример В3. *Frankliniella occidentalis* (западный цветочный трипс): воздействие на питание/контактное действие

10 Листовые диски подсолнечника помещали на агар в 24-луночные микротитрационные планшеты и опрыскивали водными растворами тестируемых соединений, полученными из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm. После высушивания листовые диски заражали популяцией *Frankliniella* разных возрастов. Через 7 дней после заражения образцы оценивали в отношении смертности.

15 Следующие соединения приводили к по меньшей мере 80% смертности при норме применения 200 ppm:
P44, P48.

Пример В4. *Chilo suppressalis* (огневка желтая рисовая)

20 24-луночные микротитрационные планшеты с искусственной питательной средой обрабатывали водными растворами тестируемых соединений, полученными из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm, с помощью пипетки. После высушивания планшеты заражали личинками L2 (6-8 на лунку). Образцы оценивали в отношении смертности, противодействия питанию и ингибирования роста по сравнению с необработанными образцами через 6 дней после заражения. Контроль *Chilo suppressalis* образцом тестируемого соединения присутствовал, если по меньшей мере одна из категорий, представляющих собой смертность, противодействие питанию и ингибирование роста, была выше, чем у необработанного образца.

25 Следующие соединения обеспечивали по меньшей мере 80% контроль в по меньшей мере одной из трех категорий (смертность, противодействие питанию или ингибирование роста) при норме применения 200 ppm: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P32, P33, P34, P35, P36, P37, P38, P39, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P47, P48, P49, P50.

Пример В5. *Plutella xylostella* (моль капустная)

24-луночные микротитрационные планшеты с искусственной питательной средой обрабатывали водными растворами тестируемых соединений, полученными из
 5 исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm, с помощью пипетки. После высушивания яйца *Plutella* помещали с помощью пипетки через пластиковый трафарет на бумагу для блоттинга в геле и накрывали ей планшет. Образцы оценивали в отношении смертности и ингибирования роста по сравнению с необработанными образцами через 8 дней после заражения.

10 Следующие соединения обеспечивали эффект, представляющий собой по меньшей мере 80% контроль, в по меньшей мере одной из двух категорий (смертность или ингибирование роста) при норме применения 200 ppm: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P30, P32, P33, P34, P35, P36, P37, P38, P39, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P47, P48,
 15 P49, P50.

Пример В6. *Myzus persicae* (тля персиковая зеленая) Скармливание/контактное действие

20 Листовые диски подсолнечника помещали на агар в 24-луночный микротитрационный планшет и опрыскивали водными растворами тестируемых соединений, полученными из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm. После высушивания листовые диски заражали популяцией тли разных возрастов. Образцы оценивали в отношении смертности через 6 дней после заражения.

25 Следующие соединения приводили к по меньшей мере 80% смертности при норме применения 200 ppm:
 49.

Пример В7. *Myzus persicae* (тля персиковая зеленая) Системная активность

30 Корни саженцев гороха, зараженных популяцией тли разных возрастов, помещали непосредственно в водные растворы тестируемых соединений, полученные из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm. Образцы оценивали в отношении смертности через 6 дней после помещения саженцев в растворы тестируемых соединений.

Пример В8. *Myzus persicae* (тля персиковая зеленая) Собственная активность

Тестируемые соединения, полученные из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm, наносили пипеткой в 24-луночные микротитрационные планшеты и смешивали с раствором сахарозы. Планшеты закрывали растягиваемой пленкой

5 Parafilm. Пластиковый трафарет с 24 отверстиями помещали на планшет и зараженные саженцы гороха помещали непосредственно на пленку Parafilm. Планшеты с зараженными растениями накрывали бумагой для блоттинга в геле и другим

пластиковым трафаретом, а затем переворачивали вверх дном. Образцы оценивали в отношении смертности через 5 дней после заражения.

10 Следующие соединения приводили к по меньшей мере 80% смертности при норме тестируемых соединений, составляющей 12 ppm: P2, P9, P32, P34, P37, P40, P44, P47, P48, P49.

Пример В9. *Spodoptera littoralis* (египетская хлопчатниковая совка)

15 Листовые диски хлопчатника помещали на агар в 24-луночные микротитрационные планшеты и опрыскивали водными растворами тестируемых соединений, полученными из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm. После высушивания листовые диски заражали пятью личинками L1. Образцы оценивали в отношении смертности, противодействия питанию и ингибирования роста по сравнению с

20 необработанными образцами через 3 дня после заражения. Контроль *Spodoptera littoralis* исследуемыми образцами присутствовал, если по меньшей мере одна из категорий смертности, антифидантного эффекта и ингибирования роста являлась выше, чем для необработанного образца.

25 Следующие соединения обеспечивали по меньшей мере 80% контроль в по меньшей мере одной из трех категорий (смертность, противодействие питанию или ингибирование роста) при норме применения 200 ppm: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P22, P23, P24, P25, P26, P28, P29, P32, P33, P34, P35, P36, P37, P38, P39, P40, P41, P42, P43, P44, P46, P47, P48, P49, P50.

30 Пример В10. *Spodoptera littoralis* (египетская хлопчатниковая совка)

Тестируемые соединения вносили пипеткой, используя исходные растворы в DMSO, содержащие 10000 ppm, в 24-луночные планшеты и смешивали с агаром. Семена латука помещали на агар и многолуночный планшет накрывали другим планшетом, который также содержал агар. Через 7 дней соединение поглощалось корнями, и латук

прорастал в планшет, расположенный сверху. Затем в планшет, расположенный сверху, нарезали листья латука. Яйца *Spodoptera* помещали с помощью пипетки через пластиковый трафарет на увлажненную бумагу для блоттинга в геле и накрывали ею планшет. Образцы оценивали в отношении смертности, противодействия питанию и ингибирования роста по сравнению с необработанными образцами через 6 дней после заражения.

Следующие соединения обеспечивали эффект, представляющий собой по меньшей мере 80% контроль, в по меньшей мере одной из трех категорий (смертность, противодействие питанию или ингибирование роста) при норме тестируемых соединений 12,5 ppm: P32, P34, P36, P40.

Пример В11. *Tetranychus urticae* (клещик паутинный двупятнистый)

Листовые диски бобов в 24-луночных микротитрационных планшетах на агаре опрыскивали водными растворами тестируемых соединений, полученными из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm. После высушивания листовые диски заражали популяцией клещей разных возрастов. Образцы оценивали в отношении смертности смешанной популяции (подвижные стадии) через 8 дней после заражения.

Следующие соединения приводили к по меньшей мере 80% смертности при норме применения 200 ppm:

P22.

Пример В12. *Myzus persicae* (тля персиковая зеленая)

Тестируемые соединения, полученные из исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm, вносили с помощью автоматизированного устройства для манипуляций с жидкостями в 96-луночные микротитрационные планшеты и смешивали с раствором сахарозы. На 96-луночный микротитрационный планшет натягивали пленку Parafilm, и на планшет помещали пластиковый трафарет с 96 отверстиями. Глей просевали в лунки непосредственно на Parafilm. Зараженные планшеты накрывали карточкой для блоттинга в геле и вторым пластиковым трафаретом, а затем переворачивали вверх дном. Образцы оценивали в отношении смертности через 5 дней после заражения.

Следующие соединения приводили к по меньшей мере 80% смертности при норме применения 50 ppm:

P25, P32, P34, P36, P40.

Пример В13. *Plutella xylostella* (моль капустная)

96-луночные микротитрационные планшеты, содержащие искусственную питательную среду, обрабатывали водными растворами тестируемого соединения, полученными из
5 исходных растворов в DMSO, содержащих 10000 ppm, с помощью
автоматизированного устройства для манипуляций с жидкостями. После высушивания
проводили заражение путем помещения яиц (~30 на лунку) на сетчатую крышку,
которую подвешивали над питательной средой. Из яиц вылуплялись личинки L1,
которые перемещались вниз на питательную среду. Образцы оценивали в отношении
10 смертности через 9 дней после заражения.

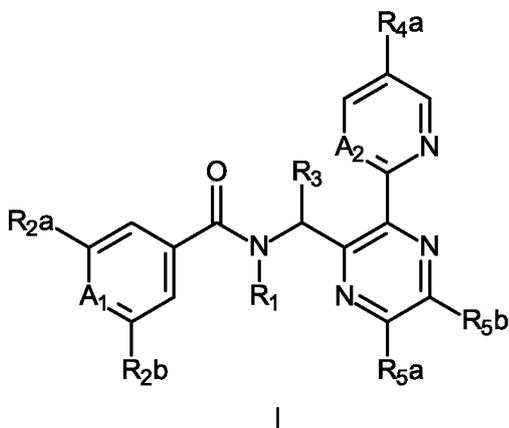
Следующие соединения обеспечивали эффект, представляющий собой по меньшей
мере 80% смертность, при норме применения 500 ppm:

P19, P20, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P31, P32, P33, P34, P36, P37, P38, P39,
P40, P41

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,



5 где

R_1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 цианоалкил, аминокарбонил- C_1 - C_6 алкил, гидроксикарбонил- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 нитроалкил, триметилсилан- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 галогеналкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_6 галогеналкинил, C_3 - C_4 циклоалкил- C_1 - C_2 алкил-, C_3 - C_4 циклоалкил- C_1 - C_2 алкил-, где
10 C_3 - C_4 циклоалкильная группа замещена 1 или 2 атомами галогена, оксетан-3-ил- CH_2 -, бензил или бензил, замещенный галогеном или C_1 - C_6 галогеналкилом;

A_1 представляет собой N или C- R_{2c} ;

R_{2c} представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_3 галогеналкокси;

15 R_{2a} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси, циано и галогена, C_3 - C_6 циклоалкокси, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, циано и галогена, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_4 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_4 алкил, замещенный одним – пятью заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси, циано и галогена, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_4 алкокси, замещенный одним – пятью заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, циано и галогена, C_1 - C_5 цианоалкила, C_1 - C_4 алкилсульфонила, C_1 - C_4 галогеналкилсульфонила, C_1 - C_4 алкилсульфинила или C_1 - C_4 галогеналкилсульфинила;

20
25

R_{2b} представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 галогеналкилтио, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, SF_5 или CN;

R_3 представляет собой C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил;

A_2 представляет собой CR_{4b} или N;

5 R_{4b} представляет собой водород или галоген;

R_{4a} представляет собой циано или C_1 - C_3 галогеналкокси;

R_{5a} и R_{5b} независимо друг от друга выбраны из водорода, галогена, CN, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_3 - C_4 циклоалкила, C_1 - C_3 алкокси и C_1 - C_3 галогеналкокси; или агрохимически приемлемые соли, стереоизомеры, энантиомеры, таутомеры и N-оксиды

10 соединений формулы I.

2. Соединение по п. 1, где R_3 представляет собой метил.

3. Соединение по п. 1 или по п. 2, где A_1 представляет собой N.

15

4. Соединение по п. 1 или по п. 2, где A_1 представляет собой C- R_{2c} , где R_{2c} представляет собой водород или галоген; предпочтительно водород.

20

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R_1 представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изобутил, циклопропилметил или $HCH\equiv CCH_2$ -.

25

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_{2a} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный одним – тремя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси, циано и галогена, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_4 алкил, замещенный одним – пятью заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_5 цианоалкил, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_1 - C_4 галогеналкилсульфонил или C_1 - C_4 галогеналкилсульфинил.

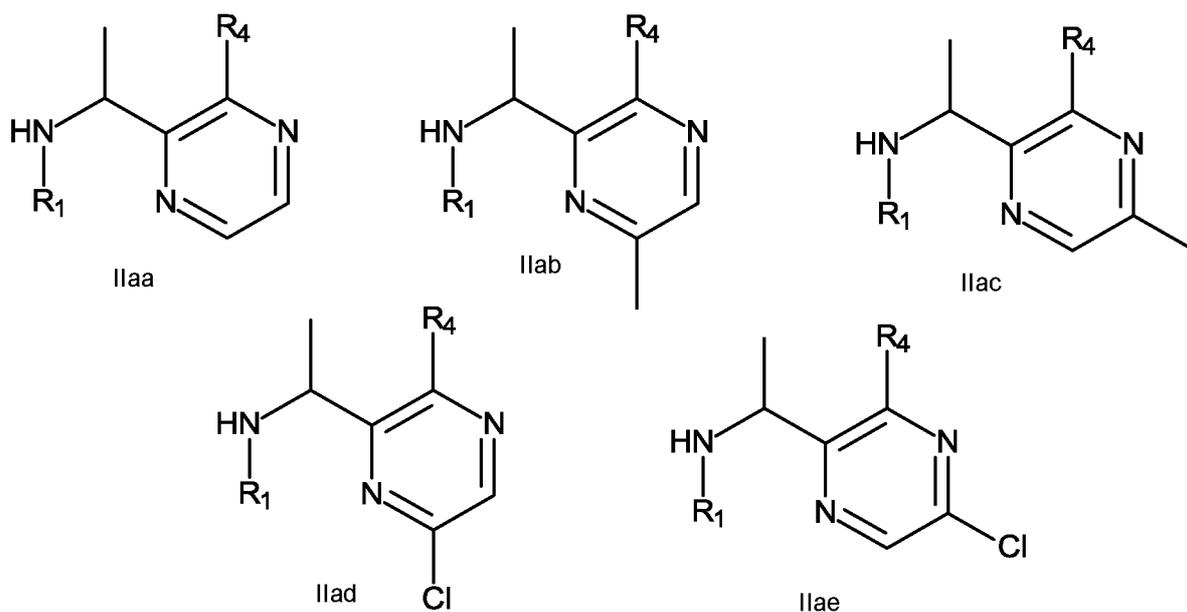
30

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_{2b} представляет собой галоген, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 галогеналкилтио, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси или CN.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R_{4a} представляет собой циано или C_1 - C_3 фторалкокси.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где A_2 представляет собой N.
10. Соединение по любому из пп. 1-8, где A_2 представляет собой СН.
- 5 11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R_{5a} и R_{5b} независимо друг от друга
выбраны из водорода, галогена и метила.
12. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-11, одно или
несколько вспомогательных средств, и разбавитель, и необязательно еще один
10 дополнительный активный ингредиент.
13. Способ
- (i) борьбы и контроля насекомых, клещей, нематод или моллюсков, который
включает применение по отношению к вредителю, к месту обитания вредителя
15 или к растению, восприимчивому к поражению вредителем, инсектицидно,
акарицидно, нематоцидно или моллюскоцидно эффективного количества
соединения по любому из пп. 1-11 или композиции по п. 12; или
- (ii) защиты материала для размножения растений от поражения насекомыми,
20 клещами, нематодами или моллюсками, который включает обработку материала
для размножения или участка, где посажен материал для размножения, с
помощью эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11 или
композиции по п. 12; или
- 25 (iii) контроля паразитов у животного, нуждающегося в этом, или на нем,
включающий введение эффективного количества соединения по любому из
пп. 1-11 или композиции по п. 12.
14. Материал для размножения растений, такой как семя, содержащий соединение
30 по любому из пп. 1-11 или композицию по п. 12, или обработанный ими, или
прикрепленный к ним.

15. Соединение формул IIaa – IIae,



, где R_1 является таким, как определено в п. 1 или в п. 5, и R_4 представляет собой циклическую группу, содержащую A_2 и заместитель R_{4a} в формуле I, где A_2 и R_{4a}

5 являются такими, как определено в любом из п. 1, п. 8, п. 9 и п. 10.