

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043615

(13) B1

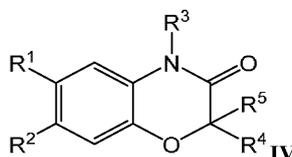
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | | |
|---------------------------------------|------------|---------------|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2023.06.06 | (51) Int. Cl. | <i>C07D 413/04</i> (2006.01)
<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
<i>A01N 43/84</i> (2006.01)
<i>A01N 43/90</i> (2006.01)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01)
<i>C07D 498/04</i> (2006.01)
<i>C07D 513/04</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | 202090057 | | |
| (22) Дата подачи заявки | 2018.07.23 | | |

(54) СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ ХИМИКАТЫ

- | | |
|--|--|
| (31) 1711839.9; 1801491.0 | (56) EP-A2-0170191
WO-A1-2012041789 |
| (32) 2017.07.24; 2018.01.30 | |
| (33) GB | |
| (43) 2020.05.12 | |
| (86) PCT/GB2018/052078 | |
| (87) WO 2019/020987 2019.01.31 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РЕДАГ КРОП ПРОТЕКШН ЛТД.
(GB) | |
| (72) Изобретатель:
Урч Кристофер Джон (умер), Джексон
Виктория Элизабет, Муир Калум
Уильям (GB) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

- (57) Изобретение относится к соединениям формулы (IV), которые применяют в области сельского хозяйства в качестве гербицидов. Рассматриваемые соединения содержат спироcondensированное трициклическое ядро.



B1

043615

043615 B1

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые применимы в области сельского хозяйства в качестве гербицидов.

Учитывая глобальное увеличение спроса на продукты питания, существует мировая потребность в новых обработках для снижения потерь сельскохозяйственных культур от заболеваний, насекомых и сорняков. Во всем мире свыше 40% сельскохозяйственных культур было потеряно перед его сбором. Потери фактически увеличились с середины 1990-х гг.

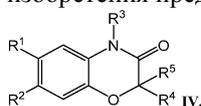
В EP 0170191, EP 0176101, EP 0640600 и WO 2010145992 описаны бензоксазиновые соединения, которые являются полезными в качестве гербицидов.

Целью некоторых вариантов осуществления изобретения является обеспечение гербицидных соединений, которые являются более активными по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники. Целью некоторых вариантов осуществления изобретения является обеспечение гербицидных соединений, которые являются более селективными, чем соединения предшествующего уровня техники, то есть они могут обладать лучшей, подобной или даже более низкой активностью, чем соединения предшествующего уровня техники, по отношению к целевым видам растений, но обладать значительно более низкой активностью по отношению к не целевым видам растений (например, сельскохозяйственным культурам, которые были защищены).

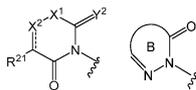
Настоящее изобретение относится к соединениям, которые достигают одной или нескольких из вышеуказанных целей.

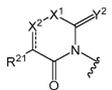
Краткое описание изобретения

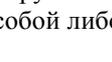
Согласно первому аспекту настоящего изобретения представлено соединение формулы IV



где



R¹ независимо выбран из  и -N=CR¹⁰R¹¹; где R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членную бициклическую или моноциклическую гетероциклическую группу, при этом указанная гетероциклическая группа является необязательно ненасыщенной; и при этом указанная гетероциклическая группа содержит по меньшей мере один атом азота в кольце и необязательно замещена от 1 до 6 группами R⁹;

где  представляет собой либо углерод-углеродную двойную связь, либо углерод-углеродную простую связь;

=Y² представляет собой =O или =S;

X¹ независимо отсутствует или выбран из NR¹⁹ и CR²²R²²;

X² независимо отсутствует или представляет собой CR²¹;

кольцо B представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу; и при этом указанная гетероциклическая группа необязательно конденсирована с 5- или 6-членным циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, и при этом группа R¹ необязательно замещена от 1 до 5 группами R⁹;

R² независимо выбран из (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила и галогена;

R³ выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₃-C₆)алкенила, (C₃-C₆)алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (C₂-C₃)алкилен-OR^{13a} и (C₁-C₃)алкилен-R^{3a}; где R^{3a} выбран из циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C₃-C₆)циклоалкила и CO₂R^{13a};

R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из (C₃-C₆)циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом указанная гетероциклоалкильная группа содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; и при этом указанная циклоалкильная группа или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами R¹⁵;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из =O, =S, =NR¹³, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, нитро, OR¹², SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)(NR¹³)R¹³, S(O)R¹³, C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)OR¹³, циано, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила и NR¹³R¹⁴;

R¹² в каждом случае независимо выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)галогеналкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

R¹³ в каждом случае независимо выбран из H, бензила, (C₃-C₆)циклоалкила и (C₁-C₆)алкила;

или когда две группы R¹³ присоединены к одному и тому же атому азота, указанные группы R¹³ вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{13a} независимо выбран из H, (C₃-C₆)циклоалкила и (C₁-C₆)алкила;

R¹⁴ в каждом случае независимо выбран из H, бензила, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, C(O)-(C₁-C₆)алкила, S(O)₂-(C₁-C₆)алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

или когда группа R¹³ и группа R¹⁴ присоединены к одному и тому же атому азота, указанные группы R¹³ и R¹⁴ вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное

кольцо;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из: =O, =S, =NR¹³, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, нитро, OR¹², SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)(NR¹³)R¹³, S(O)R¹³, C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)OR¹³, циано, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила и NR¹³R¹⁴;

R^{19} независимо выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₃-C₆)алкенила, (C₃-C₆)алкинила, 4-6-членного

гетероциклоалкила, (C₂-C₃)алкилен-OR^{13a} и (C₁-C₃)алкилен-R^{19a}; где R^{19a} выбран из циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C₃-C₆)циклоалкила и CO₂R^{13a};

R^{21} независимо выбран из H, галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)галогеналкила;

или две группы R²¹ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, (C₃-C₆)циклоалкильное кольцо, 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членную мостиковую бициклическую циклоалкильную или циклоалкенильную кольцевую систему, при этом указанное кольцо или кольцевая система необязательно замещены от 1 до 6 группами R⁹;

или R¹⁹ и одна группа R²¹ вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено 1-6 группами R⁹; и

R^{22} в каждом случае независимо выбран из H и (C₁-C₄)алкила;

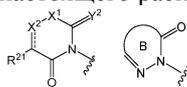
при этом любая вышеупомянутая алкильная, алкенильная, алкинильная, алкиленовая, циклоалкильная, гетероциклоалкильная (в том числе, когда две группы R¹³ или группа R¹³ и группа R¹⁴ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо) группа необязательно замещена, где это возможно химически, 1-4 заместителями, каждый из которых в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из =O; =NR^a, =NOR^a, (C₁-C₄)алкила, галогено, нитро, циано, (C₁-C₄)галогеноалкила, (C₂-C₄)алкенила, (C₂-C₄)алкинила, NR^aR^b, S(O)₂R^a, S(O)R^a, S(O)(NR^a)R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a и OR^a;

где R^a независимо выбран из H и (C₁-C₄)алкила и

R^b независимо представляет собой H, (C₁-C₄)алкил, C(O)-(C₁-C₄)алкил, S(O)₂-(C₁-C₄)алкил; или его агрономически приемлемую соль или N-оксид; и

где у-членная гетероциклоалкильная группа относится к моноциклической или бициклической насыщенной или частично насыщенной группе, имеющей у атомов в кольцевой системе и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N в кольцевой системе.

Следующие варианты осуществления относятся к соединениям формулы IV. Эти варианты осуществления являются независимыми и взаимозаменяемыми. Любой вариант осуществления может быть объединен с любым другим вариантом осуществления, где это допускается химически. Другими словами, любой из признаков, описанных в следующих вариантах осуществления (где это допускается химически), может быть объединен с признаками, описанными в одном или нескольких других вариантах осуществления. В частности, если соединение служит примером или представлено в описании, любые два или более перечисленных ниже вариантов осуществления, выраженные на любом уровне применимости, который охватывает такое соединение, могут быть объединены с получением дополнительного варианта осуществления, который образует часть настоящего раскрытия.



Может быть, что R¹ независимо выбран из атома углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членную бициклическую или моноциклическую гетероциклильную группу, при этом указанная гетероциклильная группа является необязательно ненасыщенной; и при этом указанная гетероциклильная группа содержит по меньшей мере один атом азота в кольце и необязательно замещена от 1 до 6 группами R⁹;

где $\text{---}=\text{---}$ представляет собой либо углерод-углеродную двойную связь, либо углерод-углеродную простую связь;

=Y² представляет собой =O или =S;

X¹ независимо отсутствует или выбран из NR¹⁹ и CR²²R²²;

X² независимо отсутствует или представляет собой CR²¹;

кольцо B представляет собой 5- или 6-членную гетероциклильную группу; и при этом указанная гетероциклильная группа необязательно конденсирована с 5- или 6-членным циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, и при этом группа R¹ необязательно замещена от 1 до 5 группами R⁹;

R² независимо выбран из (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила и галогена;

R³ выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₆)алкенила, (C₃-C₆)алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (C₂-C₃)алкилен-OR^{13a} и (C₁-C₃)алкилен-R^{3a}; где R^{3a} выбран из: циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C₃-C₆)циклоалкила и CO₂R^{13a};

R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из (C₃-C₆)циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом указанная гетероциклоалкильная группа содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; и при этом указанная циклоалкильная группа или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами

R¹⁵;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из =O, =S, =NR¹³, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, нитро, OR¹², SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)(NR¹³)R¹³, S(O)R¹³, C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)OR¹³, циано, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила и NR¹³R¹⁴;

R¹² в каждом случае независимо выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)галогеналкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

R¹³ в каждом случае независимо выбран из H, бензила, (C₃-C₆)циклоалкила и (C₁-C₆)алкила;

или когда две группы R¹³ присоединены к одному и тому же атому азота, указанные группы R¹³ вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{13a} независимо выбран из H, (C₃-C₆)циклоалкила и (C₁-C₆)алкила;

R¹⁴ в каждом случае независимо выбран из H, бензила, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, C(O)-(C₁-C₆)алкила, S(O)₂-(C₁-C₆)алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

или когда группа R¹³ и группа R¹⁴ присоединены к одному и тому же атому азота, указанные группы R¹³ и R¹⁴ вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R¹⁵ в каждом случае независимо выбран из =O, =S, =NR¹³, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, нитро, OR¹², SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)(NR¹³)R¹³, S(O)R¹³, C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)OR¹³, циано, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила и NR¹³R¹⁴;

R¹⁹ независимо выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₃-C₆)алкенила, (C₃-C₆)алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (C₂-C₃)алкилен-OR^{13a} и (C₁-C₃)алкилен-R^{19a}, где R^{19a} выбран из циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C₃-C₆)циклоалкила и CO₂R^{13a};

R²¹ независимо выбран из H, галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)галогеналкила;

или две группы R²¹ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, (C₃-C₆)циклоалкильное кольцо, 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членную мостиковую бициклическую циклоалкильную или циклоалкенильную кольцевую систему, при этом указанное кольцо или кольцевая система необязательно замещены от 1 до 6 группами R⁹;

или R¹⁹ и одна группа R²¹ вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено 1-6 группами R⁹; и

R²² в каждом случае независимо выбран из H и (C₁-C₄)алкила;

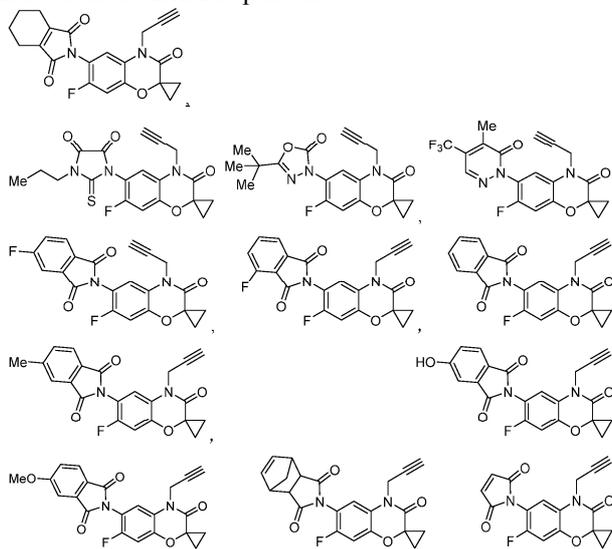
при этом любая вышеупомянутая алкильная, алкенильная, алкинильная, алкиленовая, циклоалкильная, гетероциклоалкильная (в том числе, когда две группы R¹³ или группа R¹³ и группа R¹⁴ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо) группа необязательно замещена, где это возможно химически, 1-4 заместителями, каждый из которых в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из =O; =NR^a, =NOR^a, (C₁-C₄)алкила, галогена, нитро, циано, (C₁-C₄)галогеноалкила, (C₂-C₄)алкенила, (C₂-C₄)алкинила, NR^aR^b, S(O)₂R^a, S(O)R^a, S(O)(NR^a)R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a и OR^a;

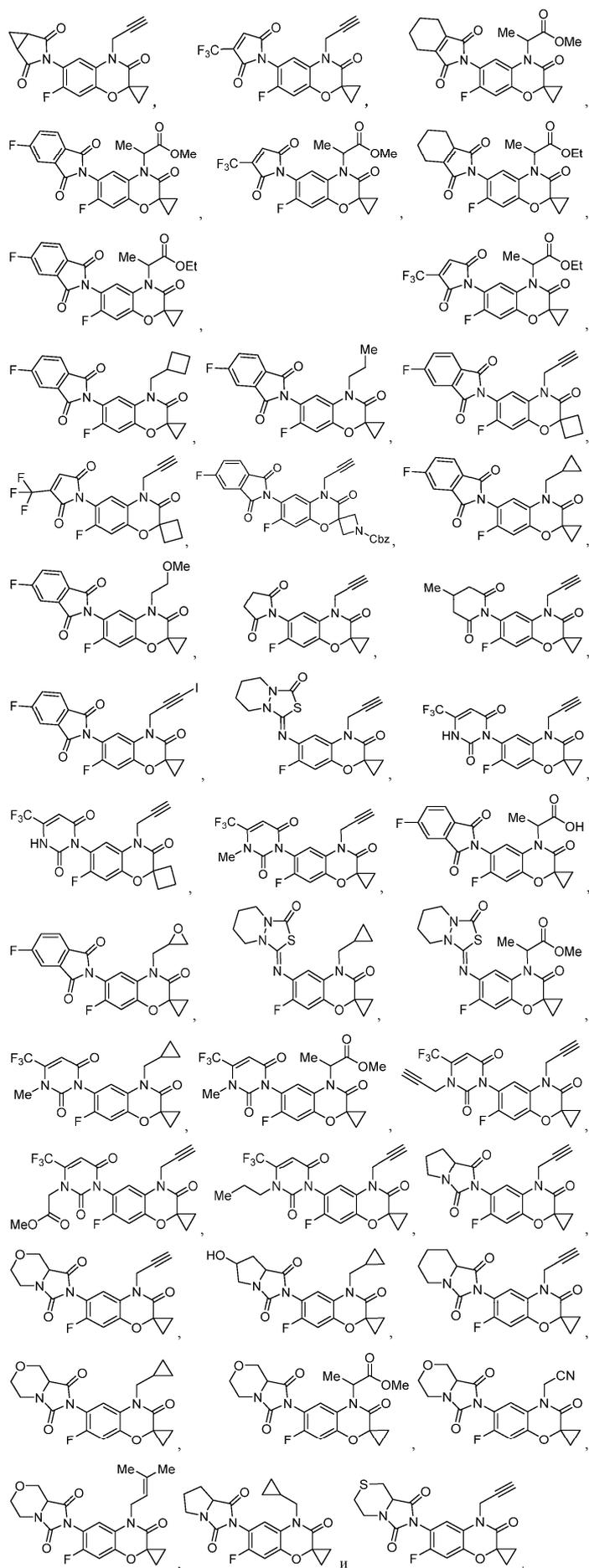
где R^a независимо выбран из H и (C₁-C₄)алкила и R^b независимо представляет собой H, (C₁-C₄)алкил, C(O)-(C₁-C₄)алкил, S(O)₂-(C₁-C₄)алкил;

или его агрономически приемлемую соль или N-оксид; и

где u-членная гетероциклоалкильная группа относится к моноциклической или бициклической насыщенной или частично насыщенной группе, имеющей у атомов в кольцевой системе и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N в кольцевой системе.

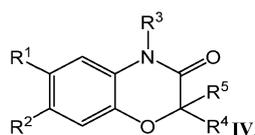
Соединение формулы IV может быть выбрано из



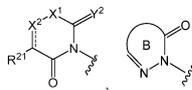


Изобретение также описано в следующих пронумерованных параграфах:

1. Соединение формулы IV



где



R^1 независимо выбран из

где R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членную бициклическую или моноциклическую гетероциклическую группу, при этом указанная гетероциклическая группа является необязательно ненасыщенной; и при этом указанная гетероциклическая группа содержит по меньшей мере один атом азота в кольце и необязательно замещена от 1 до 6 группами R^9 ;

где ===== представляет собой либо углерод-углеродную двойную связь, либо углерод-углеродную простую связь;

$=Y^2$ представляет собой $=O$ или $=S$;

X^1 независимо отсутствует или выбран из NR^{19} и $CR^{22}R^{22}$;

X^2 независимо отсутствует или представляет собой CR^{21} ;

кольцо B представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу; и при этом указанная гетероциклическая группа необязательно конденсирована с 5- или 6-членным циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, и при этом группа R^1 необязательно замещена от 1 до 5 группами R^9 ;

R^2 независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и галогена;

R^3 выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_6) алкенила, (C_3-C_6) алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (C_2-C_3) алкилен- OR^{13a} и (C_1-C_3) алкилен- R^{3a} , где R^{3a} выбран из: циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C_3-C_6) циклоалкила и CO_2R^{13a} ;

R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из (C_3-C_6) циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом указанная гетероциклоалкильная группа содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; и при этом указанная циклоалкильная группа или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами R^{15} ;

R^9 в каждом случае независимо выбран из $=O$, $=S$, $=NR^{13}$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, нитро, OR^{12} , SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)(NR^{13})R^{13}$, $S(O)R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила и $NR^{13}R^{14}$;

R^{12} в каждом случае независимо выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) галогеналкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

R^{13} в каждом случае независимо выбран из H, бензила, (C_3-C_6) циклоалкила и (C_1-C_6) алкила;

или когда две группы R^{13} присоединены к одному и тому же атому азота, указанные группы R^{13} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{13a} независимо выбран из H, (C_3-C_6) циклоалкила и (C_1-C_6) алкила;

R^{14} в каждом случае независимо выбран из H, бензила, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, $C(O)$ - (C_1-C_6) алкила, $S(O)_2$ - (C_1-C_6) алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

или когда группа R^{13} и группа R^{14} присоединены к одному и тому же атому азота, указанные группы R^{13} и R^{14} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из $=O$, $=S$, $=NR^{13}$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, нитро, OR^{12} , SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)(NR^{13})R^{13}$, $S(O)R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила и $NR^{13}R^{14}$;

R^{19} независимо выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_3-C_6) алкенила, (C_3-C_6) алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (C_2-C_3) алкилен- OR^{13a} и (C_1-C_3) алкилен- R^{19a} ; где R^{19a} выбран из: циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C_3-C_6) циклоалкила и CO_2R^{13a} ;

R^{21} независимо выбран из H, галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) галогеналкила;

или две группы R^{21} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, (C_3-C_6) циклоалкильное кольцо, 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членную мостиковую бициклическую циклоалкильную или циклоалкенильную кольцевую систему, при этом указанное кольцо или кольцевая система необязательно замещены от 1 до 6 группами R^9 ;

или R^{19} и одна группа R^{21} вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено 1-6 группами R^9 ; и

R^{22} в каждом случае независимо выбран из H и (C_1-C_4) алкила;

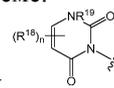
при этом любая вышеупомянутая алкильная, алкенильная, алкинильная, алкиленовая, циклоалкиль-

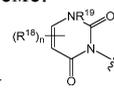
ная, гетероциклоалкильная (в том числе, когда две группы R^{13} или группа R^{13} и группа R^{14} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо) группа необязательно замещена, где это возможно химически, 1-4 заместителями, каждый из которых в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из =O; =NR^a, =NOR^a, (C₁-C₄)алкила, галогено, нитро, циано, (C₁C₄)галогеноалкила, (C₂-C₄)алкенила, (C₂-C₄)алкинила, NR^aR^b, S(O)₂R^a, S(O)R^a, S(O)(NR^a)R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a и OR^a;

где R^a независимо выбран из H и (C₁-C₄)алкила и R^b независимо представляет собой H, (C₁-C₄)алкил, C(O)-(C₁-C₄)алкил, S(O)₂-(C₁-C₄)алкил;

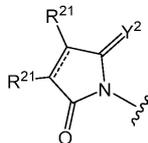
или его агрономически приемлемую соль или N-оксид; и

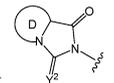
где у-членная гетероциклоалкильная группа относится к моноциклической или бициклической насыщенной или частично насыщенной группе, имеющей у атомов в кольцевой системе и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N в кольцевой системе.



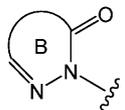
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ имеет структуру , где R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из (C₁-C₄)алкила, (C₁C₄)галогеналкила и галогена и n представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2; при этом, когда n равно 2, две группы R¹⁸ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать бензольное кольцо.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ имеет структуру



4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ имеет структуру , где кольцо D представляет собой 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено от 1 до 6 группами R⁹.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ имеет структуру



6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R³ выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)алкенила, (C₃-C₆)алкинила, (C₂-C₃)алкилен-OR^{13a} и (C₁-C₃)алкилен-R^{3a}, где R^{3a} выбран из циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C₃-C₆)циклоалкила и CO₂R^{13a}.

7. Соединение по п.6, отличающееся тем, что R³ выбран из пропаргила, CH₂-циклопропила, СН(Ме)C(O)OR^{13a} и СН₂CH₂ОМе.

8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C₃-C₆)циклоалкильную группу; при этом циклоалкильная группа необязательно замещена от 1 до 4 группами R¹⁵.

9. Соединение по п.8, отличающееся тем, что R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу; при этом циклопропильная группа необязательно замещена от 1 до 4 группами R¹⁵.

10. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R⁴ и R⁵ вместе с углеродом, к которо-



му они присоединены, могут иметь структуру , где Z независимо выбран из -NR¹⁶-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR¹⁷- и -S-;

R¹⁶ независимо выбран из H, (C₁-C₄)алкила, S(O)₂R¹³, C(O)R¹³, (C₃-C₄)алкенила и (C₃-C₄)алкинила;

R¹⁷ независимо выбран из H, (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₄)алкенила и (C₃-C₄)алкинила;

y представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

г и s, каждый, представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3; и при этом сумма г и s равна 2, 3 или 4.

11. Соединение по п.10, отличающееся тем, что Z представляет собой NR¹⁶.

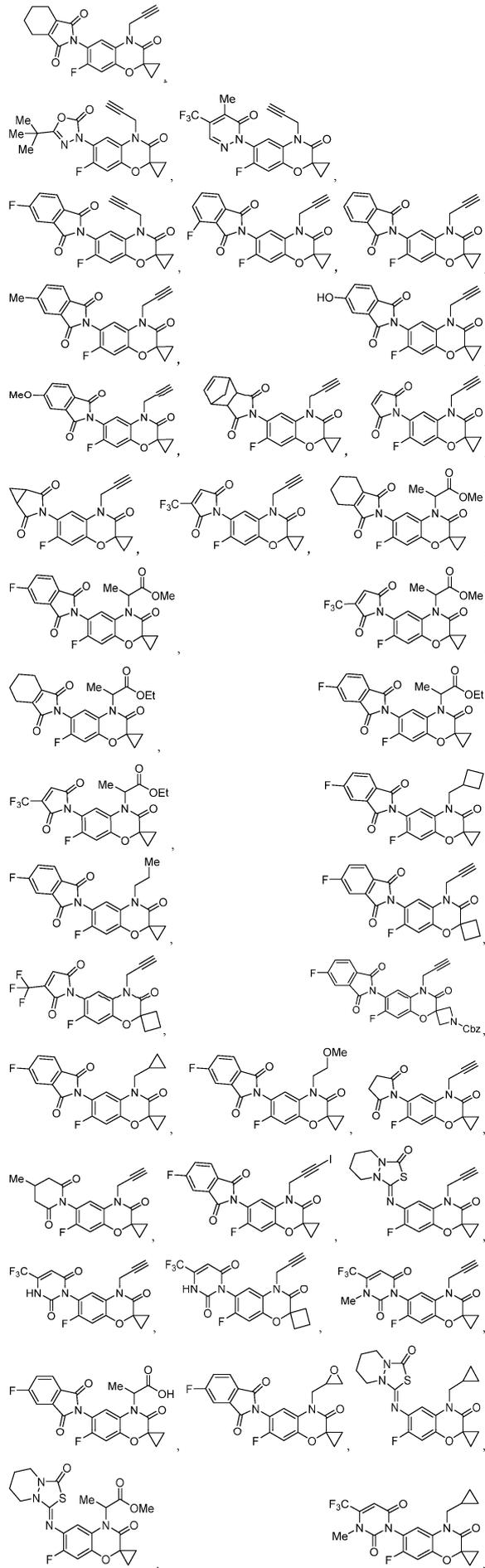
12. Соединение по п.10, отличающееся тем, что Z представляет собой O.

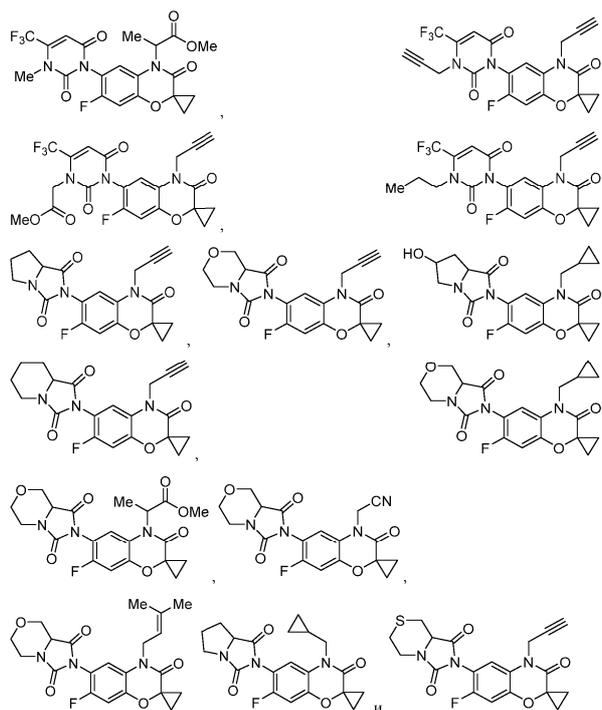
13. Соединение по любому из пп.10-12, отличающееся тем, что сумма г и s равна 2.

14. Соединение по любому из пп.10-12, отличающееся тем, что сумма г и s равна 3.

15. Соединение по любому из пп.10-12, отличающееся тем, что сумма г и s равна 4.

16. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (IV) выбрано из





17. Способ борьбы с сорняками, включающий нанесение соединения по любому из пп.1-16 на сами растения или на участок, предназначенный для выращивания растения.

18. Применение соединения по любому из пп.1-16 в качестве гербицида.

19. Гербицидная композиция, содержащая эффективное количество активного соединения по любому из пп.1-16 и вспомогательные компоненты.

Подробное описание изобретения

Термин Cm-Cn относится к группе, содержащей от m до n атомов углерода.

Термин "алкил" относится к одновалентной линейной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Например, (C₁-C₆)алкил может обозначать метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил. Алкильные группы могут быть незамещенными.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной линейной насыщенной углеводородной цепи. Например, (C₁-C₃)алкилен может относиться к замещенной или незамещенной углеродной цепи длиной 1, 2 или 3 атома углерода, например -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-. Алкиленовые группы могут быть замещены, в том числе алкильными группами. Алкиленовые группы могут быть незамещенными.

Термин "галогеналкил" относится к углеводородной цепи, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае из: фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может присутствовать в любом положении на углеводородной цепи. Например, (C₁-C₆)галогеналкил может обозначать хлорметил, фторметил, трифторметил, хлорэтил, например, 1-хлорметил и 2-хлорэтил, трихлорэтил, например, 1,2,2-трихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, фторэтил, например, 1-фторметил и 2-фторэтил, трифторэтил, например, 1,2,2-трифторэтил и 2,2,2-трифторэтил, хлорпропил, трихлорпропил, фторпропил, трифторпропил. Галогеналкильная группа может представлять собой фторалкильную группу, то есть углеводородную цепь, замещенную по меньшей мере одним атомом фтора. Таким образом, галогеналкильная группа может иметь любое количество галогеновых заместителей. Группа может содержать один галогеновый заместитель, она может иметь два или три галогеновых заместителя или она может быть насыщенной галогеновыми заместителями.

Термин "алкенил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Двойная связь(и) может присутствовать в виде E или Z-изомера. Двойная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, "(C₂-C₆)алкенил" может обозначать этенил, пропенил, бутенил, бутаденил, пентенил, пентаденил, гексенил и гексаденил. Алкенильные группы могут быть незамещенными. Аллильная группа является примером незамещенной пропенильной группы -CH₂-CH=CH₂.

Термин "алкинил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь. Тройная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, "(C₂-C₆)алкинил" может означать этинил, пропилил, бутилил, пентинил и гексинил. Алкинильные группы могут быть незамещенными. Пропаргильная группа является примером незамещенной пропилильной группы -CH₂-C≡CH.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей атомы углерода. Например, "(C₃-C₆)циклоалкил" может обозначать циклопропил, циклобутил, циклопент-

тил, циклогексил. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными.

Термин "циклоалкенил" относится к ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей атомы углерода. Примеры включают циклогексен.

Термин "у-членная гетероциклоалкильная группа" может относиться к моноциклической или бициклической насыщенной или частично насыщенной группе, имеющей у атомов в кольцевой системе и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N в кольцевой системе (другими словами 1 или 2 атома, образующих кольцевую систему, выбраны из O, S и N). Под частичным насыщением подразумевается, что кольцо может содержать одну или две двойные связи. Это особенно относится к моноциклическим кольцам с 5-6 членами. Двойная связь обычно будет присутствовать между двумя атомами углерода, но может быть между атомом углерода и атомом азота. Если не указано иное, термин "у-z-членная гетероциклоалкильная группа" может относиться к моноциклической или бициклической насыщенной группе, имеющей от у до z атомов в кольцевой системе. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидрофуран, тетрагидропирин, дигидропирин, диоксан, азепин. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной.

Арильные группы могут представлять собой любую ароматическую карбоциклическую кольцевую систему (то есть кольцевую систему, содержащую $2(2n+1)\pi$ -электронов). Арильные группы могут содержать от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой системе. Арильные группы обычно представляют собой фенильные группы. Арильные группы могут представлять собой нафтильные группы или бифенильные группы.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления гетероарильные группы могут представлять собой любую ароматическую (то есть кольцевую систему, содержащую $2(2n+1)\pi$ -электронов или n электронов, которые могут перекрываться с π -системой) 5- или 6-членную кольцевую систему, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N (другими словами, от 1 до 4 атомов, образующих кольцевую систему, выбраны из O, S и N). Таким образом, любые гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из 5-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N; и 6-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1-3 (например, 1-2) атомами азота. В частности, гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, триазола, оксадиазола, тиadiaзола, тетразола; пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, триазина.

Термин гетероциклильная группа охватывает ненасыщенные, частично насыщенные и полностью насыщенные гетероциклильные кольца. Таким образом, гетероциклильные группы могут представлять собой либо гетероциклоалкильные группы, либо гетероарильные группы.

Соединения по изобретению, содержащие один или несколько асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или нескольких стереоизомеров. Если соединение по изобретению содержит двойную связь, такую как C=C или C=N группа, являются возможными геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Если структурные изомеры являются взаимопревращаемыми по причине низкого энергетического барьера, может возникать таутомерная изомерия ("таутомерия"). Она может принимать форму протонной таутомерии в соединениях по изобретению, содержащих, например, имино, кето или оксимную группу, или так называемой валентной таутомерии в соединениях, которые содержат ароматический фрагмент. Из этого следует, что одно соединение может проявлять более одного типа изомерии.

В объем настоящего изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии, и смеси одного или нескольких соединений. Также включены кислотно-аддитивные или основные соли, где противоион является оптически активным, например d-лактат или l-лизин, или рацемическим, например, dl-тарtrat или dl-аргинин.

Соединения по изобретению могут быть получены, храниться и/или использоваться в форме агрономически приемлемой соли. Подходящие соли включают, но без ограничения, соли приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты, или соли агрономически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, слизевая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, эдетовая, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, дубильная, аскорбиновая и валериановая кислоты. Подходящие соли также включают соли неорганических и органических оснований, например противоионы, такие как Na, Ca, K, Li, Mg, аммоний, триметилсульфоний. Соединения также могут быть получены, храниться и/или использоваться в форме N-оксида.

Цис/транс-изомеры могут быть разделены традиционными методиками, хорошо известными специалистам в данной области, например хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Традиционные методики получения/выделения отдельных энантиомеров, при необходимости, включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Таким образом, хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с применением хроматографии, обычно ВЭЖХ, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащей от 0 до 50 об.% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и в конкретных примерах от 0 до 5 об.% алкиламина, например 0,1% диэтиламина. Концентрированием элюата получали обогащенную смесь.

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может взаимодействовать с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом или в случае, если соединение по изобретению содержит кислотный или основной фрагмент, основанием или кислотой, такой как 1-фенилэтиламин или винная кислота. Полученная в результате диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера превращены в соответствующий чистый энантиомер(ы) способами, хорошо известными специалисту в данной области.

Если любой рацемат кристаллизуется, возможны кристаллы двух разных типов. Первым типом является рацемическое соединение (истинный рацемат), упомянутое выше, причем одна гомогенная форма кристалла получена с содержанием обоих энантиомеров в эквимолярных количествах. Вторым типом является рацемическая смесь или конгломерат, причем две формы кристалла получали в эквимолярных количествах, каждая из которых содержала один энантиомер.

Несмотря на то, что обе кристаллические формы, присутствующие в рацемической смеси, обладают одинаковыми физическими свойствами, они могут характеризоваться различными физическими свойствами по сравнению с истинным рацематом. Рацемические смеси могут быть разделены с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области - см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Активность соединений по настоящему изобретению можно оценить с помощью различных анализов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Были продемонстрированы анализы *in silico* различных соединений для прогноза окончательной *in vitro* и даже *in vivo* активности.

Настоящее изобретение также включает все экологически приемлемые изотопно-меченые соединения формул I-XVI и способы их синтеза, где один или несколько атомов заменены атомами, имеющими один и тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Изотопно-меченые соединения, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным, с применением соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого не меченого реагента.

По всему описанию и формуле изобретения данного описания слова "включает в себя" и "содержит", и вариации слов, например "включающий в себя" и "содержащий", означают "включая, но без ограничения", и не предусматривают (и не исключают) исключение других фрагментов, добавок, компонентов, целых чисел или стадий.

По всему описанию и формуле изобретения форма единственного числа охватывает множественное число, если контекст не требует иного. В частности, при использовании неопределенного артикля следует понимать, что в описании рассматривается как множественное число, так и единственное, если контекст не требует иного.

Является понятным, что признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в отношении конкретного аспекта, варианта осуществления или примера по изобретению, применимы по отношению к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному в настоящем документе, если они совместимы.

При необходимости соединения по изобретению могут при определенных концентрациях или дозировании быть использованы в качестве гербицидов.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предлагается способ борьбы с сорняками, включающий нанесение соединения согласно изобретению на сами сорняки или на участок, предназначенный для выращивания растений. В тех случаях, когда сельскохозяйственные растения уже растут или недавно были посеяны, может быть применено агрономически эффективное и по существу нефитотоксичное (для сельскохозяйственных растений) количество соединения по изобретению.

Гербицид может быть нанесен как листовая подкормка, нанесением на стебель, нанесением пропиткой или капельным орошением (внесение удобрений с поливной водой) на растение или на плод растения, или в почву, или на инертный субстрат (например, неорганические субстраты, такие как песок, ми-

неральная вата, стекловата; вспученные минералы, такие как перлит, вермикулит, цеолит или вспученная глина), пемзу, пирокластические материалы или наполнитель, синтетические органические субстраты (например, полиуретан), органические субстраты (например, торф, компосты, древесные побочные продукты, такие как кокосовое волокно, древесное волокно или стружки, древесная кора) или в жидкий субстрат (например, гидропонные системы с плавающей платформой, техника питательного слоя, аэропоника).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение также относится к гербицидной композиции, содержащей эффективное количество активного соединения по изобретению. Композиция может дополнительно содержать один или несколько дополнительных гербицидов.

Термин "эффективное и не фитотоксичное количество" означает количество пестицида в соответствии с изобретением, которое является достаточным для контроля или уничтожения любых целевых сорняков, присутствующих или склонных к возникновению на участках выращивания сельскохозяйственных культур, и которое не оказывает какого-либо значительного вредного воздействия на сельскохозяйственные культуры или фактически имеет положительный эффект на силу растений и урожайность при отсутствии целевого организма. Количество будет варьироваться в зависимости от сорняка или сорняков, которые необходимо контролировать, класса сельскохозяйственной культуры, климатических условий и соединений, включенных в гербицидную композицию. Это количество может быть определено систематическими полевыми испытаниями, которые находятся в пределах возможностей специалиста в данной области.

В зависимости от своих индивидуальных физических и/или химических свойств активные соединения по изобретению могут быть составлены в виде растворов, эмульсий, суспензий, порошков, пен, паст, гранул, аэрозолей, микроинкапсулированных веществ в полимерных веществах, а также в виде холодных и теплых составов в виде тумана ULV.

Активные соединения могут быть использованы в чистом виде или в форме состава, например готовых к применению растворов, эмульсий, суспензий на водной или масляной основе, порошков, смачивающихся порошков, паст, растворимых порошков, пыли, растворимых гранул, гранул для разбрасывания, суспензий, концентратов, природных веществ, пропитанных активным соединением, синтетических веществ, пропитанных активным соединением, удобрений, а также микроинкапсулированных веществ в полимерных веществах. Нанесение может быть выполнено, например, поливом, опрыскиванием, распылением, разбрасыванием, опылением, запениванием, рассыпанием и т.п. Также является возможным нанесение активных соединений способом сверхнизкого объема или введением препарата с активным соединением или самого активного соединения в почву.

Составы, содержащие соединения по изобретению, получали известным способом, например, смешиванием соединений с наполнителями (например, жидкими растворителями и/или твердыми носителями), необязательно с применением поверхностно-активных веществ (например, эмульгаторов и/или диспергаторов, и/или пенообразователей). Составы получали или на фабриках/промышленных предприятиях, или альтернативно до или во время применения.

Вспомогательные компоненты представляют собой вещества, которые подходят для придания самой композиции и/или полученным из нее препаратам (например, спреям жидкостям) конкретных свойств, таких как определенные технические свойства и/или также определенные биологические свойства. Типичными подходящими вспомогательными компонентами являются наполнители, растворители и носители

Подходящими наполнителями являются, например, вода, полярные и неполярные органические химические жидкости, например, из классов ароматических и неароматических углеводородов (такие как парафины, алкилбензолы, алкилнафталины, хлорбензолы), спирты и полиолы (которые, при необходимости, также могут быть замещены, этерифицированы и/или эстерифицированы), кетоны (такие как ацетон, циклогексанон), сложные эфиры (включая жиры и масла) и (поли)эфиры, незамещенные и замещенные амины, амиды, лактамы (такие как N-алкилпирролидоны) и лактоны, сульфоны и сульфоксиды (такие как диметилсульфоксид).

Если используемым наполнителем является вода, также можно использовать, например, органические растворители в качестве вспомогательных растворителей. По существу, подходящими жидкими растворителями являются: ароматические соединения, такие как ксилол, толуол или алкилнафталины, хлорированные ароматические и хлорированные алифатические углеводороды, такие как хлорбензолы, хлорэтилены или метиленхлорид, алифатические углеводороды, такие как циклогексан или парафины, например, нефтяные фракции, спирты, такие как бутанол или гликоль, а также их простые и сложные эфиры, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон или циклогексанон, сильно полярные растворители, такие как диметилформамид и диметилсульфоксид.

Подходящими твердыми носителями являются: например, соли аммония и измельченные природные минералы, такие как каолины, глина, тальк, мел, кварц, аттапульгит, монтмориллонит или диатомовая земля, и измельченные синтетические минералы, такие как тонкодисперсный диоксид кремния, оксид алюминия и силикаты; подходящими твердыми носителями для гранул являются, например, размолотые и разделенные естественные горные породы, такие как кальцит, мрамор, пемза, сепиолит и доло-

мит, а также синтетические гранулы неорганической и органической муки, и гранулы органического материала, такого как бумага, опилки, кокосовая скорлупа, початки кукурузы и черенки табака; подходящими эмульгаторами и/или пенообразователями являются, например, неионогенные и анионные эмульгаторы, такие как полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовый эфир жирных спиртов, например алкиларилполигликолевые эфиры, алкилсульфонаты, алкилсульфаты, арилсульфонаты, а также гидролизаты белка; подходящими диспергаторами являются неионные и/или вещества, например, из классов спирт-РОЕ и/или -РОР эфиров, кислоты и/или РОР-РОЕ сложных эфиров, алкиларила и/или РОР-РОЕ эфиров, жирных- и/или РОР-РОЕ аддуктов, РОЕ- и/или РОР-полиоловых производных, РОЕ- и/или РОР-сорбитан- или -сахарных аддуктов, алкил или арилсульфата, алкил- или арилсульфонатов и алкил- или арилфосфатов или соответствующих РО-эфирных аддуктов. Более того, подходящими олиго- или полимерами являются такие, которые, например, получены из виниловых мономеров, из акриловой кислоты, из ЕО и/или РО отдельно или в комбинации, например, с (поли)спиртами или (поли)аминами. Также можно использовать лигнин и его сульфокислотные производные, немодифицированные и модифицированные целлюлозы, ароматические и/или алифатические сульфоновые кислоты и их аддукты с формальдегидом.

В составах могут быть использованы вещества для повышения клейкости, такие как карбоксиметилцеллюлоза и природные и синтетические полимеры в форме порошков, гранул или латексов, такие как аравийская камедь, поливиниловый спирт и поливинилацетат, а также природные фосфолипиды, такие как цефалины и лецитины, и синтетические фосфолипиды.

Дополнительными добавками могут быть минеральные и растительные масла. Также является возможным добавление красителей, таких как неорганические пигменты, например оксид железа, оксид титана и берлинская лазурь, и органические красители, такие как ализариновые красители, азокрасители и металлические фталоцианиновые красители, а также микроэлементы, такие как соли железа, марганца, бора, меди, кобальта, молибдена и цинка. Другими возможными добавками являются отдушки, минеральные или растительные, необязательно модифицированные масла и воски.

Составы также могут содержать стабилизаторы, например низкотемпературные стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты, светостабилизаторы или другие агенты, которые улучшают химическую и/или физическую стабильность.

Составы обычно содержат от 0,01 до 98 мас.% активного соединения, предпочтительно от 0,1 до 95% и особенно предпочтительно от 0,5 до 90%.

Активные соединения по изобретению также могут быть использованы в виде смеси с другими известными гербицидами, например, для увеличения спектра активности или для снижения или замедления развития стойкости.

Также возможна смесь с другими известными активными соединениями, такими как нематоциды, акарициды, фунгициды, инсектициды или бактерициды, или с удобрениями и регуляторами роста, антидотами или химическими сигнальными веществами.

Приводимые в качестве примера дозирования активных соединений по изобретению составляют следующие: при обработке листьев: от 0,1 до 10000 г/га, предпочтительно от 10 до 1000 г/га, особенно предпочтительно от 50 до 300 г/га (когда нанесение проводили поливкой или разбрызгиванием, становится даже возможным уменьшение дозировки, особенно если используют инертные субстраты, такие как каменная вата или перлит); при обработке почвы от 0,1 до 10000 г/га, предпочтительно от 1 до 5000 г/га.

Состав, который может быть использован для введения соединений, в частности, в контексте испытания на активность, будет обеспечивать все соединения в виде 10% раствора в DMSO. Если возникают проблемы с растворимостью, они могут быть решены путем добавления ацетона (например, разбавить DMSO раствор/суспензию на 50%, приводя к 5% раствору соединения в DMSO/ацетоне). Состав для введения затем получали путем добавления раствора DMSO (или DMSO/ацетона) к 0,1% раствору Tween 20™ в воде с получением требуемой концентрации. Вероятным результатом будет эмульсия, которая может быть распылена. Если происходит кристаллизация, что приводит к противоречивым результатам, к исследуемому раствору может быть добавлено дополнительное количество DMSO.

Композиции по изобретению подходят для защиты любого вида растений, которые используются в сельском хозяйстве, в теплице, в лесах или в садоводстве и, в частности, для зерновых (например, пшеницы, ячменя, ржи, проса и овса), кукурузы, хлопка, соевых бобов, риса, картофеля, подсолнечника, бобов, кофе, свеклы (например, сахарной свеклы и кормовой свеклы), арахиса, овощей (например, помидоров, огурцов, лука и салата), газонов, фруктов и орехоплодных деревьев (например, яблонь, груш, персиков, нектаринов, абрикосов, лещины, пекана, макадамии, фисташки), ягод (например, клубники, малины, черной смородины, красной смородины), виноградной лозы, бананов, какао и декоративных растений.

Активные соединения по изобретению в комбинации с хорошей толерантностью растений и приемлемой токсичностью по отношению к теплокровным животным и которые хорошо переносятся окружающей средой, подходят для защиты растений и органов растений, для увеличения урожайности, для улучшения качества собираемого продукта и для борьбы с вредителями животных, в частности нематодами, которые встречаются в сельском хозяйстве, садоводстве, животноводстве, лесах, садах и местах

отдыха, в защите хранящихся продуктов и материалов, а также в области гигиены. Предпочтительно их можно применять в качестве средств защиты сельскохозяйственных культур. Применение в качестве гербицидов

Соединения по изобретению можно применять в качестве гербицидов. Некоторые соединения по изобретению также могут обладать гербицидной активностью по отношению к широкому спектру экономически важных одно- и двусемядольных вредных растений. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут обладать гербицидной активностью по отношению к односемядольным растениям, но не обладать или обладать небольшой активностью по отношению к двусемядольным сельскохозяйственным культурам. Другие соединения по изобретению могут быть селективными, обладать превосходной гербицидной активностью по отношению к двусемядольным растениям, но не обладать или обладать низкой активностью по отношению к односемядольным сельскохозяйственным культурам.

Трудно контролируемые многолетние сорняки, которые дают побеги из ризом, корневищ или других многолетних органов, также могут контролироваться гербицидными соединениями. При этом вещества могут быть нанесены предпосевным способом, допосевным способом и/или послевсходовым способом.

Далее представлены иллюстративные примеры односемядольных сорняков, которые могут контролироваться гербицидными соединениями *Avena* spp., *Alopecurus* spp., *Brachiaria* spp., *Digitaria* spp., *Lolium* spp., *Echinochloa* spp., *Panicum* spp., *Phalaris* spp., *Poa* spp., *Setaria* spp., а также *Bromus* spp., например *Bromus catharticus*, *Bromus secalinus*, *Bromus erectus*, *Bromus tectorum* и *Bromus japonicus* и виды *Cyperus* однолетней группы, и *Agropyron*, *Cynodon*, *Imperata* и *Sorghum*, а также многолетние виды *Cyperus* многолетней группы.

Далее представлены иллюстративные примеры двусемядольных сорняков, которые могут контролироваться гербицидными соединениями *Abutilon* spp., *Amaranthus* spp., *Chenopodium* spp., *Chrysanthemum* spp., *Galium* spp., например *Galium aparine*, *Ipomoea* spp., *Kochia* spp., *Lamium* spp., *Matricaria* spp., *Pharbitis* spp., *Polygonum* spp., *Sida* spp., *Sinapis* spp., *Solanum* spp., *Stellaria* spp., *Veronica* spp. и *Viola* spp., *Xanthium* spp., в случае однолетних, и *Convolvulus*, *Cirsium*, *Rumex* и *Artemisia* в случае многолетних.

Если гербицидные соединения вносили в поверхность почвы до или во время прорастания, саженцы сорняков ингибировались или полностью предотвращалось их появление, или в противном случае сорняки росли, до тех пор, пока не достигали стадии семядоли, а затем их рост останавливался и, в конечном итоге, они полностью погибали.

Если гербицидные соединения наносили послевсходовым способом на зеленые части растений, рост, как правило, останавливался после обработки, и сорняки оставались практически в той точке стадии роста, при которой проводили обработку, или они полностью погибали, поэтому, таким образом, конкуренция со стороны сорняков устраняется быстро и устойчиво.

Испытание гербицидов обычно не проводят в виде стерильного лабораторного теста *in vitro*. Как правило, испытание гербицидов проводят путем опрыскивания живых растений или почвы, в которую были посеяны семена. Как правило, полученные результаты таких испытаний варьируются сильнее, чем в более контролируемых режимах проводимых *in vitro* испытаний.

Подробное описание - синтез

Специалистом в данной области будет определено, что при получении соединений по настоящему изобретению может быть применена адаптация способов, известных в данной области техники.

Например, специалист в данной области будет непосредственно знаком со стандартными руководствами, такими как "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 or later editions); "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (5th edition or later); "Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 or later editions); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren (Wiley), (1982 or later editions); "Designing Organic Syntheses" S Warren (Wiley) (1983 or later editions); "Heterocyclic Chemistry", J. Joule (Wiley 2010 edition or later); "Guidebook To Organic Synthesis" RK Mackie and DM Smith (Longman) (1982 or later editions) и т.п., и ссылками в настоящем описании в качестве справочного материала.

Специалист в данной области знаком с рядом стратегий для синтеза органических и прежде всего гетероциклических молекул, и они представляют собой широко распространенные общие знания, изложенные в учебниках, таких как Warren "Organic Synthesis: The Disconnection Approach"; Mackie and Smith "Guidebook to Organic Chemistry"; и Clayden, Greeves, Warren and Wothers "Organic Chemistry".

Квалифицированный специалист в области химии проверит свою оценку и знание относительно наиболее эффективной последовательности реакций для синтеза представленного целевого соединения и будет задействовать защитные группы по мере необходимости. Это будет зависеть, в частности, от таких факторов, как природа других функциональных групп, присутствующих в конкретном субстрате. Очевидно, что тип задействованной химии будет влиять на выбор реагента, который использовали на указанных стадиях синтеза, необходимость и тип используемых защитных групп, а также последовательность выполнения стадий введения/снятия защитных групп. Эти и другие параметры реакции будут очевидны для специалиста в данной области при помощи ссылки на стандартные руководства и представ-

ленные в настоящем документе примеры.

Чувствительные функциональные группы может быть необходимо защитить и снять защитные группы во время синтеза соединения по изобретению. Это может быть достигнуто традиционными способами, например, как описано в "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999) и приведенных в нем ссылок.

По всему данному описанию указанные аббревиатуры имеют следующие значения:

Вос - трет-Бутилоксикарбонил	DCM - дихлорметан
DMF - <i>N,N</i> -диметилформамид	DIPEA - диизопропилэтиламин
DMAP - <i>N,N</i> -диметиламинопиридин,	DMSO - диметилсульфоксид
EtOAc - этилацетат	конц. - концентрированный
PE - петролейный эфир	THF - тетрагидрофуран
TFA - трифторуксусная кислота	MeOH - метанол
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография	
RT - комнатная температура	

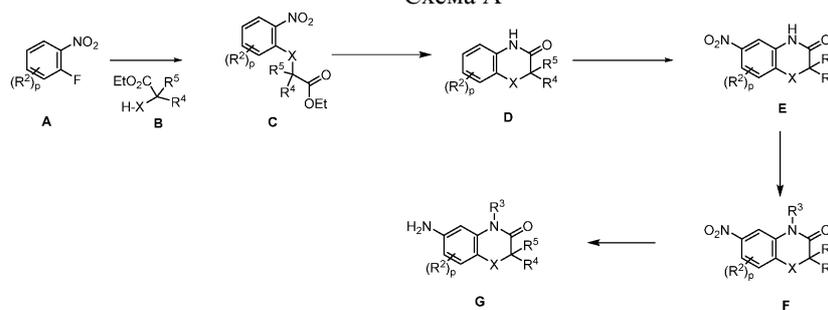
ч - час

НАТУ - 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторофосфат

Некоторые соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со следующими общими схемами синтеза. Некоторые соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со способами или аналогично способам, описанным в примерах 1-34.

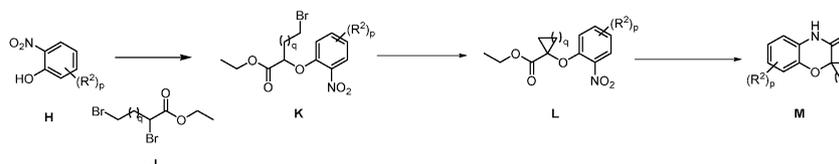
Общие схемы синтеза

Схема А

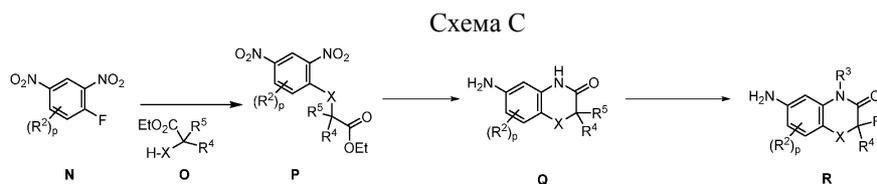


Некоторые промежуточные соединения, полезные для синтеза соединений по изобретению, могут быть получены в соответствии со схемой А. Соединение формулы А может взаимодействовать с соединением формулы В (где X представляет собой O, S или NR⁸) в присутствии основания (например, гидроксида натрия и 15-краун-5 при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры) с образованием соединения формулы С. Соединение С может быть подвергнуто восстановлению (например, с использованием Fe и уксусной кислоты при 60°C) и затем циклизуется с образованием соединения формулы D. Соединение D может быть азотировано (например, с использованием азотной кислоты и серной кислоты при 0°C) с образованием соединения формулы E. Соединение E может вступать в реакцию с R³-LG (LG представляет собой уходящую группу, например Cl или Br) в присутствии основания (например, карбоната калия в DMF при комнатной температуре) с образованием соединения формулы F. Нитрогруппа соединения F может быть восстановлена до аминогруппы, давая соединение формулы G (например, с использованием Fe, NH₄Cl в метаноле, THF, H₂O при 70°C).

Схема В

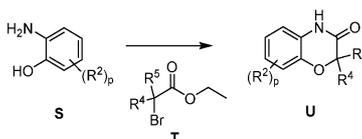


Другие промежуточные соединения, полезные для синтеза соединений по изобретению, могут быть получены в соответствии со схемой В. Нитрофенольное соединение формулы H может взаимодействовать с двубромзамещенным сложным эфиром формулы J в присутствии основания (например, карбоната калия в DMF при комнатной температуре) с образованием соединения формулы K. Соединение K может быть подвергнуто реакции циклизации в присутствии основания (например, трет-бутоксид калия в THF при комнатной температуре) с образованием соединения формулы L. Соединение L может быть подвергнуто восстановлению в присутствии восстанавливающего агента (например, Fe и уксусной кислоты при 60°C) и циклизации *in situ* с образованием соединения формулы M (поднабор соединений формулы D из схемы А и которое может быть превращено в соответствующий аминобензол, как описано на схеме А).



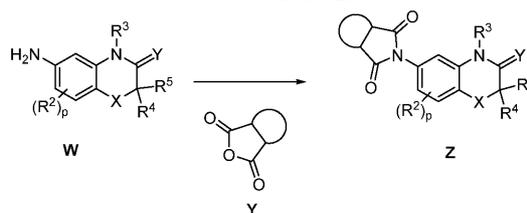
Другие промежуточные соединения, полезные для синтеза соединений по изобретению, могут быть получены в соответствии со схемой С. Соединение формулы N может взаимодействовать с соединением формулы O (где X представляет собой O, S или NR⁸) в присутствии основания (например, триэтиламин в дихлорметане при комнатной температуре) с образованием соединения формулы P. Соединение P может быть подвергнуто восстановлению (с использованием, например, палладия на угле и водорода в этаноле и диоксане при комнатной температуре), и последующая циклизация может обеспечить образование соединения формулы Q. Соединение Q может вступать в реакцию с R³-X в присутствии основания (например, гидроксида натрия в DMF при комнатной температуре) с образованием соединения формулы R.

Схема D



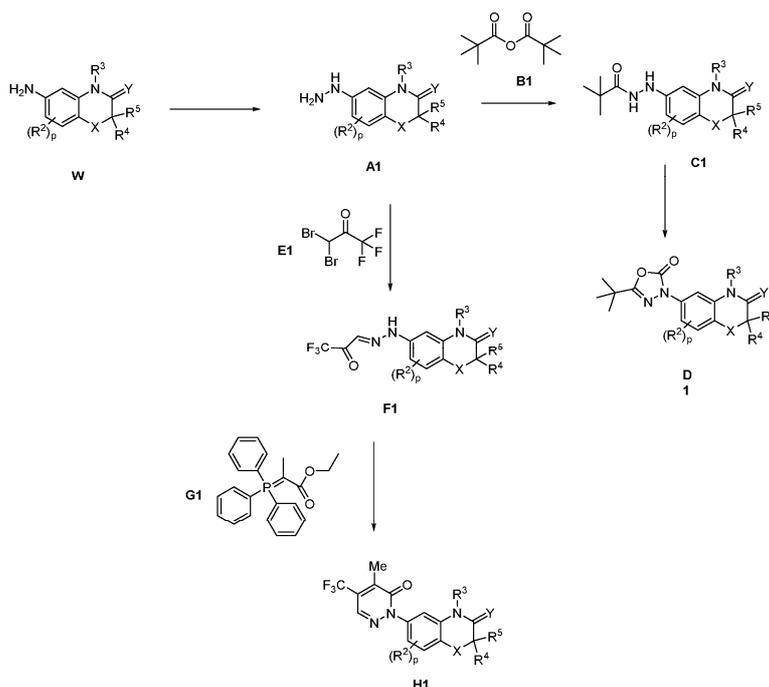
Дополнительные промежуточные соединения, используемые в синтезе соединений по изобретению, могут быть получены в соответствии со схемой D. Соединение формулы S может взаимодействовать с соединением формулы T (например, в присутствии KF в DMF при комнатной температуре) с образованием соединения формулы U (поднабора соединений формулы D из схемы A и которое может быть преобразовано в соответствующий аминбензол, как описано на схеме A).

Схема E



Некоторые соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со схемой E. Соединение формулы W (которое, например, может быть получено в соответствии со схемой A или схемой C) может взаимодействовать с соединением формулы Y в присутствии уксусной кислоты, при 120°C с образованием соединений формулы Z (поднабор соединений формулы I и формулы II).

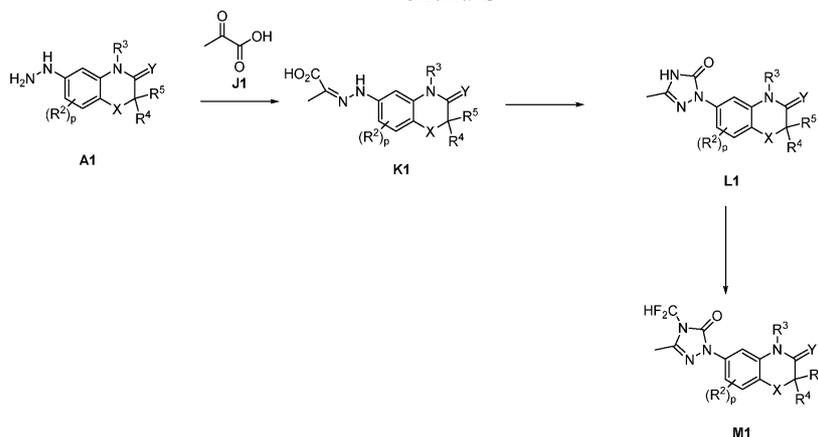
Схема F



Некоторые соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со схемой F. Соединение формулы W (которое, например, может быть получено в соответствии со схемой A или схемой C)

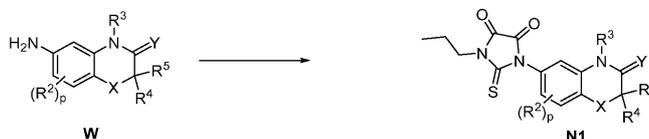
может быть превращено (например, с помощью i) NaNO_2 , HCl при 0°C и ii) SnCl_2 , HCl при 0°C) в соединение формулы A1. Соединение A1 может вступать в реакцию с соединением формулы B1 в присутствии основания (например, триэтиламин в дихлорметане при комнатной температуре) с образованием соединения формулы C1. Соединение C1 может взаимодействовать с трифосгеном в толуоле при 110°C с образованием соединений формулы D1 (поднабор соединений формулы I и формулы II). Альтернативно, соединение A1 может взаимодействовать с соединением формулы E1 (например, в присутствии ацетата натрия при 0°C) с образованием соединения формулы F1. Соединение F1 может взаимодействовать с трифенилфосфиновым соединением формулы G1 (например, в толуоле в микроволновой печи при 110°C) с образованием соединений формулы H1 (поднабор соединений формулы I и формулы II).

Схема G



Некоторые соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со схемой G. Соединение формулы A1 может взаимодействовать с соединением J1 в воде при комнатной температуре с образованием соединения формулы K1. Соединение K1 может быть перегруппировано и циклизовано с использованием дифенилфосфорилазида, триэтиламина в толуоле при 100°C с образованием соединения формулы L1. Соединение L1 может взаимодействовать с SFCl_2 , карбонатом калия в DMF при 100°C с образованием соединения формулы M1 (поднабор соединений формулы I и формулы II).

Схема H



Некоторые соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со схемой H. Соединение формулы W (которое, например, может быть получено в соответствии со схемой A или C) может быть обработано трифосгеном и пропиламином (например, в присутствии NaHCO_3 , THF, при 0°C) и затем обработано оксалилхлоридом (например, в присутствии триметиламина в THF при комнатной температуре) с образованием соединения формулы N1 (поднабор соединений формулы I).

Схема I.

Некоторые соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со схемой I. Соединение формулы W (которое, например, может быть получено в соответствии со схемой A или C) может быть обработано трифосгеном или CDI и аминокислотой O1 (например, в присутствии DIPEA и растворителя, например, DCM или THF) и затем обработано кислотой (например, 4M HCl в диоксане при 70°C) с образованием соединения формулы P1 (поднабор соединений формулы I).

Примеры

Общие способы

Флэш-хроматографию проводили с использованием хроматографа Isolera 4 Biotage с картриджами Biotage® SNAP KP-Sil, упакованными частицами силикагеля размером 50 мкм с площадью поверхности $500 \text{ м}^2/\text{г}$, или альтернативными картриджами (например, Puriflash производства Interchim), где это оговорено, или с использованием силикагеля (частицы размером 40-63 мкм). Визуализацию проводили УФ-излучением (254 нм) и окрашиванием растворами перманганата калия, фосфомолибденовой кислоты (PMA) или нингидрина.

Все ^1H ЯМР спектры получали на спектрометре Bruker AVIII 400 с 5-мм QNP или Bruker AVI 500 с 5 мм QNP. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (δ) и относятся к растворителю. Константы связи J выражены в герцах (Гц).

MS проводили с применением прибора Waters Alliance ZQ MS с использованием LC колонки YMC-Triart C18 50×2 мм, 5 мкм, (растворитель: градиент 5-90% ацетонитрила в воде (с 1 об.% 28% (по массе) водного раствора аммиака)) по Методу А или В, или (растворитель: градиент 5-90% ацетонитрила в воде (с 1% муравьиной кислотой)) по Методу С или D. Скорость потока 0,8 мл/мин. Длина волны 254 и 210 нм.

Метод А (5 минут при основном рН)

Колонка YMC-Triart C18 50×2 мм, 5 мкм.

Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 5 мкл.

Подвижная фаза А H₂O

В CH₃CN

С 50% H₂O/50% CH₃CN + 1,0% аммиак (водн.)

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
4	0	95	5
4.4	0	95	5
4.5	95	5	0
4.5	Остановка		

Метод В (15 мин при основном рН)

Колонка YMC-Triart C18 50×2 мм, 5 мкм.

Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 5 мкл.

Подвижная фаза А H₂O

В CH₃CN

С 50% H₂O/50% CH₃CN + 1,0% NH₃

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
2.0	95	0	5
12.0	0	95	5
14.0	0	95	5
14.2	95	0	5

Метод С (15 мин при кислом рН)

Колонка YMC-Triart C18 50×2 мм, 5 мкм.

Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 5 мкл.

Подвижная фаза А H₂O

В CH₃CN

С 50% H₂O/50% CH₃CN + 1,0% муравьиной кислоты

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
4	0	95	5
4.4	0	95	5
4.5	95	5	0
4.5	Остановка		

Метод D (15 мин при кислом рН)

Колонка YMC-Triart C18 50×2 мм, 5 мкм.

Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 5 мкл.

Подвижная фаза А H₂O

В CH₃CN

С 50% H₂O/50% CH₃CN + 1,0% муравьиной кислоты

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
2.0	95	0	5
12.0	0	95	5
14.0	0	95	5
14.2	95	0	5

В качестве альтернативы, MS выполняли на системе Waters Acquity UPLC-QDA UV-MS, используя

метод E (высокий pH) или метод F (низкий pH):

Метод E (3,5 минуты при основном pH)

Подвижные фазы: вода (A)/ацетонитрил (B), оба с 0,1% (об./об.) аммиака

Время	%A	%B	Скорость потока (мл/мин)
Начальное	98	2	1.0
0.2	98	2	1.0
2.5	2	98	1.0
3.0	2	98	1.0
3.1	98	2	1.0
3.5	98	2	1.0

Колонка: ВЕН C18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм @ 50°C

Метод F (3,5 минуты при кислом pH)

Подвижные фазы: вода (A)/ацетонитрил (B), оба с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты

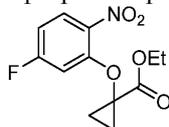
Время	%A	%B	Скорость потока (мл/мин)
Начальное	98	2	1.0
0.2	98	2	1.0
2.5	2	98	1.0
3.0	2	98	1.0
3.1	98	2	1.0
3.5	98	2	1.0

Колонка: ВЕН C18 2,1x50 мм, 1,7 мкм @ 50°C

Все реагенты были получены от коммерческих поставщиков и использованы в том виде, в котором поставлялись, если не указано иное.

Все примеры названы с использованием ChemBioDraw Ultra 14.0.

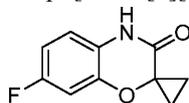
Промежуточное соединение 1: Этил 1-(5-фтор-2-нитрофенокси)циклопропан-1-карбоксилат



Этил-1-гидроксициклопропанкарбоксилат (0,491 г, 3,77 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (0,181 г, 4,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли 2,4-дифторнитробензол (0,414 мл, 3,77 ммоль), а затем 15-краун-5 (0,015 мл, 0,075 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали водным раствором NH₄Cl и экстрагировали DCM. Органические вещества сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией (SiO₂, 0-50% EtOAc в PE) и указанное в заголовке соединение выделяли в виде желтого твердого вещества (622 мг, 61%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) δ 7.94 (dd, J=9.1, 5.9 Гц, 1H), 6.86 (dd, J=10.1, 2.5 Гц, 1H), 6.78 (ddd, J=9.1, 7.3, 2.5 Гц, 1H), 4.21 (q, J=7.1 Гц, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.1 Гц, 3H).

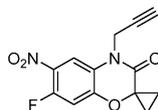
Промежуточное соединение 2: 7-Фтороспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



Промежуточное соединение 1 (394 мг, 1,46 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и добавляли порошок железа (817 мг, 14,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через Celite® и промывали DCM. Органические вещества промывали NaHCO₃ и рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета (283 мг, количественный выход).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 6.75 (dd, J=8.6, 5.3 Гц, 1H), 6.68 (td, J=8.4, 2.7 Гц, 1H), 6.62 (dd, J=9.0, 2.6 Гц, 1H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H).

Промежуточное соединение 3: 7-Фтор-6-нитро-4-(проп-2-ин-1-ил)спиро-[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он

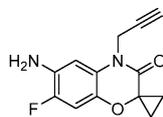


Стадия 1: Промежуточное соединение 2 (250 мг, 1,29 ммоль) растворяли в конц. серной кислоте (2,5 мл, 47 ммоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли конц. азотную кислоту (85 мкл, 1,3 ммоль), а затем конц. серную кислоту (2,5 мл, 47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и происходило образование желтого осадка. После перемешивания в течение 10 мин суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали водой. Твердое вещество сушили при комнатной температуре под вакуумом в течение 1 ч (с потоком азота) с получением сырого 7-фтор-6-нитроспиро-[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она в виде желтого твердого вещества (252 мг, 82%).

Стадия 2: Продукт, полученный на Стадии 1 (252 мг, 1,06 ммоль), растворяли в DMF (2,5 мл). Добавляли карбонат калия (175 мг, 1,27 ммоль), а затем пропаргилбромид, 80% в толуоле (137 мкл, 1,27 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (× 3). Объединенные слои EtOAc промывали (рассол), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-25% EtOAc в PE) и указанное в заголовке соединение выделяли в виде оранжевого масла (189 мг, 65%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) 7.96 (d, J=7.0 Гц, 1H), 6.83 (d, J=10.9 Гц, 1H), 4.77 (d, J=2.5 Гц, 2H), 2.37 (t, J=2.5 Гц, 1H), 1.58 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 1.34 (dd, J=8.5, 5.5 Гц, 2H).

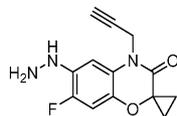
Промежуточное соединение 4: 6-Амино-7-фтор-4-(проп-2-ин-1-ил)спиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



Промежуточное соединение 3 (189 мг, 0,684 ммоль) растворяли в смеси THF (4 мл) и MeOH (2 мл). Хлорид аммония (110 мг, 2,05 ммоль) растворяли в воде (0,75 мл) и добавляли к реакционной смеси вместе с порошком железа (115 мг, 2,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, и фильтровали через дикалит. Водный слой экстрагировали EtOAc (× 3). Объединенные слои EtOAc промывали (рассол), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (135 мг, 80%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) 6.67 (s, 1H), 6.65 (d, J=3.5 Гц, 1H), 4.64 (d, J=2.5 Гц, 2H), 3.55 (v br s, 2H), 2.29 (t, J=2.5 Гц, 1H), 1.41 (dd, J=8.3, 5.3 Гц, 2H), 1.21 (dd, J=8.3, 5.3 Гц, 2H).

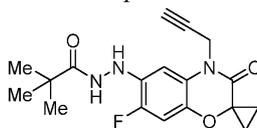
Промежуточное соединение 5: 7-Фтор-6-гидразинил-4-(проп-2-ин-1-ил)спиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



Промежуточное соединение 4 (100 мг, 0,406 ммоль) и соляную кислоту (37% водный раствор, 580 мкл) добавляли в круглодонную колбу. Колбу охлаждали до 0°C, погружая ее в ледяную баню, и по каплям добавляли нитрит натрия (33,6 мг, 0,487 ммоль) в виде раствора в воде (1,25 мл) и реакционную смесь оставляли для протекания реакции в течение 1 ч при 0°C. Колбу охлаждали до -35°C, погружая ее в баню с сухим льдом/РА, и добавляли раствор дигидрата хлорида олова (II) (458 мг, 2,03 ммоль) в соляной кислоте (37% водный раствор, 499 мкл, 16,2 ммоль), а затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч при интенсивном перемешивании. Полученный осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (15 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (64 мг, выход 61%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.04 (d, J=11.1 Гц, 1H), 4.64 (d, J=2.3 Гц, 2H), 3.33 (t, J=2.4 Гц, 1H), 1.28 (dd, J=8.3, 5.3 Гц, 2H), 1.24 (dd, J=8.2, 5.3 Гц, 2H).

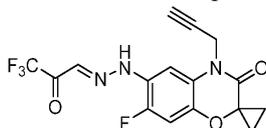
Промежуточное соединение 6: N'-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)пивалогидразид



Промежуточное соединение 5 (106 мг, 0,406 ммоль) и DCM (4 мл) добавляли в круглодонную колбу. Триэтиламин (62 мкл, 0,45 ммоль) добавляли перед добавлением по каплям триметилуксусного ангидрида (86 мкл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь оставляли для протекания реакции при комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл), и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические слои сушили с использованием безводного Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

нии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (140 мг, > 99%). LCMS (Метод F): 1,61 мин (346,1, МН⁺).

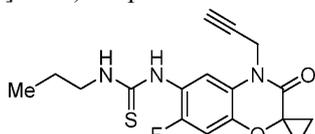
Промежуточное соединение 7: (Е)-7-Фтор-4-(проп-2-ин-1-ил)-6-(2-(3,3,3-трифтор-2-оксопропилиден)гидразинеил)спиро[бензо[б][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4Н)-он



Безводный ацетат натрия (57 мг, 0,69 ммоль) и воду (1,3 мл) добавляли в реакционный сосуд для микроволновой печи. Сосуд закрывали и охлаждали до 0°C, погружая его в ледяную баню. Затем добавляли 1,1-дибром-3,3,3-трифторацетон (0,04 мл, 0,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь снова охлаждали до 0°C перед добавлением Промежуточного соединения 5 (64,8 мг, 0,248 ммоль) одной порцией, и затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтровальную бумагу, осадок промывали водой (15 мл) и гептаном (15 мл) и оставляли сушиться. Это обеспечило получение указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (44 мг, 48%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.13 (d, J=11.3 Гц, 1H), 4.66 (d, J=2.3 Гц, 2H), 3.32 (t, J=2.5 Гц, 1H), 1.31 (dd, J=8.3, 5.3 Гц, 2H), 1.26 (dd, J=8.2, 5.3 Гц, 2H).

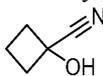
Промежуточное соединение 8: 1-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[б][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-3-пропилтиомочевина



Промежуточное соединение 4 (100 мг, 0,406 ммоль), гидрокарбонат натрия (119 мг, 1,42 ммоль) и THF (2,0 мл) добавляли в круглодонную колбу. Колбу охлаждали до 0°C, погружая ее в ледяную баню, и закрывали мембраной и продували азотом. Затем по каплям добавляли тиофосген (0,034 мл, 0,45 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже 10°C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем оставляли для протекания реакции в течение 2 ч. Затем по каплям добавляли пропиламин (100 мкл, 1,22 ммоль) и реакционную смесь оставляли для протекания реакции в течение 2 ч. 1 м кв. К реакционной смеси добавляли 1М водн. HCl (3 мл) и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические слои сушили, используя безводный Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (131 мг, 93%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (d, J=6.2 Гц, 1H), 7.00 (d, J=10.2 Гц, 1H), 4.67 (d, J=2.3 Гц, 2H), 3.30 (t, J=2.4 Гц, 1H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.43-1.18 (m, 5H), 0.89-0.80 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.70 мин (348.2, МН⁺).

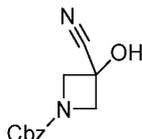
Промежуточное соединение 9: 1-Гидроксициклобутан-1-карбонитрил



Раствор бисульфита натрия (9,65 г, 93,0 ммоль) в воде (10 мл) по каплям добавляли к раствору циклобутанона (5,33 мл, 71,3 ммоль) и цианида натрия (4,54 г, 93,0 ммоль) в воде (25 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Водный раствор затем экстрагировали эфиром, и объединенные органические фракции затем сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (5,45 г, 78%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) 2.72-2.62 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.06-1.91 (m, 2H).

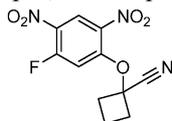
Промежуточное соединение 10: Бензил 3-циано-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат



Получали в соответствии с экспериментальной методикой, описанной для Промежуточного соединения 9, с использованием бисульфита натрия (3,30 г, 31,7 ммоль) в воде (10 мл), бензил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (5,000 г, 24,36 ммоль) и цианида натрия (1,55 г, 31,7 ммоль) в воде (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого оранжевого масла (4,41 г, 78%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7.60 (s, 1H), 7.44-7.27 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.41 (d, J=6.9 Гц, 2H), 4.00 (d, J=6.9 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 11: 1-(5-Фтор-2,4-динитрофенокси)циклобутан-1-карбонитрил



Триэтиламин (3,44 мл, 24,7 ммоль) добавляли к раствору 1,5-дифтор-2,4-динитробензола (5,04 г, 24,7 ммоль) и Промежуточного соединения 9 (2,00 г, 20,6 ммоль) в DCM (25 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 0-66% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (4,53 г, 78%).

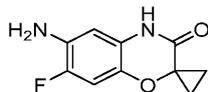
¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 8.92 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.56 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H).

Промежуточные соединения 12-13:

Следующие промежуточные соединения получали с использованием общего способа, описанного для Промежуточного соединения 11, из соответствующего промежуточного соединения:

Промежуточное соединение №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
12 Из Промежуточного соединения 10	<i>Бензил 3-циано-3-(5-фтор-2,4-динитрофенокси)-азетидин-1-карбоксилат</i> 	(500 МГц, CDCl ₃): δ 8.90 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 5H), 6.88 (d, J = 10.6 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 10.3, 1.0 Гц, 2H), 4.50 (dd, J = 10.4, 0.7 Гц, 2H).
13	<i>Метил 1-(5-фтор-2,4-динитрофенокси)-циклопропан-1-карбоксилат</i> 	(500 МГц, DMSO-d ₆): δ 8.80 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H).

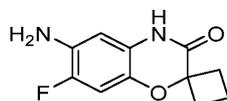
Промежуточное соединение 14: 6-Амино-7-фтороспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли палладий на активированном угле (89 мг, 0,083 ммоль) и Промежуточное соединение 13 (500 мг, 1,67 ммоль). Колбу герметично закрывали резиновой мембраной и продували азотом перед добавлением этанола (11 мл) и диоксана (11 мл). Колбу вакуумировали, соединяли с баллоном с водородом, заполняя реакционный сосуд водородом, а затем реакционную смесь оставляли для протекания реакции при комнатной температуре в течение приблизительно 22 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывая EtOAc (100 мл) с получением фильтрата, который сушили с использованием безводного Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (635 мг, 91%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 6.64 (d, J=11.4 Гц, 1H), 6.37 (d, J=8.9 Гц, 1H), 4.76 (s, 2H), 1.22-1.07 (m, 4H).

Промежуточное соединение 15: 6-Амино-7-фтороспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклобутан]-3(4H)-он

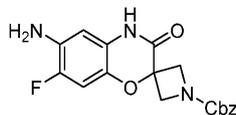


Соляную кислоту (37% водн., 19,92 мл, 645,0 ммоль) медленно добавляли к раствору Промежуточного соединения 11 (4,53 г, 16,1 ммоль) и порошку железа (5,40 г, 97,0 ммоль) в THF (40 мл), метаноле

(20 мл) и воде (10 мл), и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовали NaOH (1M) и фильтровали через слой Celite®. Затем осадок на фильтре промывали 10% MeOH:EtOAc, после чего концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-66% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (0,621 г, 17%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 10.40 (s, 1H), 6.76 (d, J=11.4 Гц, 1H), 6.33 (d, J=8.9 Гц, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.15 (ddd, J=13.2, 10.3, 5.2 Гц, 2H), 1.88 (dd, J=10.3, 4.8 Гц, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H).

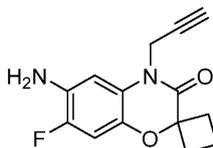
Промежуточное соединение 16: Бензил 6'-амино-7'-фтор-3'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-бензо[b][1,4]оксазин]-1-карбоксилат



Получено в соответствии с экспериментальной методикой, описанной для Промежуточного соединения 15, с использованием соляной кислоты (37% водн., 6,88 мл, 223 ммоль), Промежуточного соединения 12 (2,32 г, 5,57 ммоль), порошка железа (1,87 г, 33,4 ммоль), THF (40 мл), MeOH (20 мл) и воды (10 мл). Сырой остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-66% PE:EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (0,711 г, 36%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 10.80 (s, 1H), 7.45-7.24 (m, 5H), 6.87 (d, J=11.3 Гц, 1H), 6.36 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.35 (d, J=18.3 Гц, 2H), 4.03 (dd, J=14.2, 7.1 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 17: 6-Амино-7-фтор-4-(проп-2-ин-1-ил)спиро[бензо[b]-[1,4]оксазин-2,1'-циклобутан]-3(4H)-он

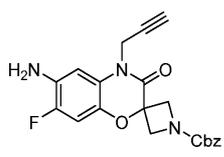
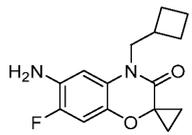
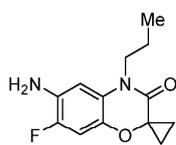
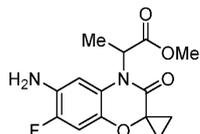
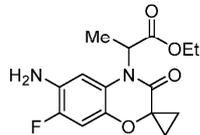


Раствор Промежуточного соединения 11 (295 мг, 1,33 ммоль) в DMF (4,5 мл) добавляли по каплям к суспензии гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 53 мг, 1,3 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли пропаргилбромид (0,126 мл, 1,33 ммоль, 80% раствор в PhMe) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Затем реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc, затем сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,338 г, 99%).

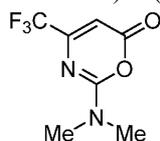
¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) 6.61 (d, J=10.6 Гц, 1H), 6.51 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.47 (d, J=2.2 Гц, 2H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 3H), 1.79 (tdd, J=11.2, 9.8, 4.4 Гц, 2H). LCMS (метод В): 2.62 мин (261.3, МН⁺). Промежуточные соединения 18-22:

Следующие промежуточные соединения получали, используя общий способ, описанный для Промежуточного соединения 17, из соответствующего промежуточного соединения и алкилгалогенида:

Промежуточное соединение №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
18	Бензил 6'-амино-7'-фтор-3'-оксо-4'-(проп-2-ин-1-ил)-3',4'-дигидроспиро[азетидин-	(500 МГц, DMSO-d ₆): δ 7.41 – 7.27 (m, 5H), 6.97 (d, J = 11.1 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.63

	<p>3,2'-бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин]-1-карбоксилат</p> 	(d, $J = 2.4$ Гц, 2H), 4.33 (d, $J = 5.8$ Гц, 2H), 4.03 (d, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.39 – 3.31 (m, 1H).
19	<p>6-Амино-4-(циклобутилметил)-7-фторспиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он</p> 	(500 МГц, DMSO- d_6): δ 6.69 (d, $J = 11.1$ Гц, 1H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
20	<p>6-Амино-7-фтор-4-пропилспиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он</p> 	(500 МГц, DMSO- d_6): δ 6.72 (d, $J = 11.1$ Гц, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.20 – 1.15 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H).
21	<p>Метил 2-(6-амино-7-фтор-3-оксоспиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропаноат</p> 	(500 МГц, DMSO- d_6): δ 6.76 (d, $J = 11.1$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 5.02 (q, $J = 6.9$ Гц, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.26 – 1.22 (m, 1H), 1.20 – 1.16 (m, 1H), 1.14 – 1.10 (m, 1H), 1.07 (m, 1H).
22	<p>Этил 2-(6-амино-7-фтор-3-оксоспиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропаноат</p> 	(500 МГц, DMSO- d_6): δ 6.76 (d, $J = 11.1$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.99 (q, $J = 6.9$ Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.25 – 1.06 (m, 7H).

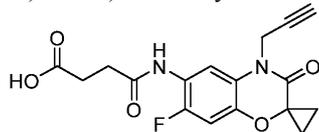
Промежуточное соединение 23: 2-(Диметиламино)-4-(трифторметил)-6Н-1,3-оксазин-6-он



Фосген диметилиминий хлорид (4,97 г, 30,6 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-4,4,4-трифторкротоната (4,00 г, 21,8 ммоль) в CHCl_3 (14,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали HCl (1M). Органическую фазу затем сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка (3,608 г, 64%).

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 5.88 (s, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.20 (s, 3H).

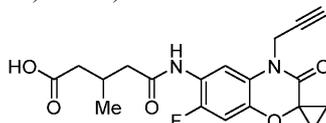
Промежуточное соединение 24: 4-((7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)амино)-4-оксобутановая кислота



Промежуточное соединение 4 (30 мг, 0,12 ммоль), дигидрофуран-2,5-дион (14,6 мг, 0,146 ммоль) и уксусную кислоту (1,6 мл) добавляли в 10 мл круглодонную колбу. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и к реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и EtOAc (20 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл), объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого/коричневого твердого вещества, содержащего EtOAc (47,6 мг, 113% (по массе; продукт не чистый)).

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d_6) 12.11 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J=10.7$ Гц, 1H), 4.64 (d, $J=2.6$ Гц, 2H), 3.32 (t, $J=2.5$ Гц, 1H), 5 2.66-2.61 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 6H).

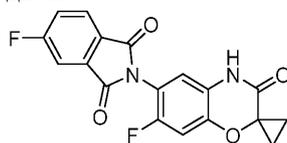
Промежуточное соединение 25: 5-((7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)амино)-3-метил-5-оксопентановая кислота



Получали в соответствии с экспериментальной методикой, применяемой для Промежуточного соединения 24, с использованием Промежуточного соединения 4 (30 мг, 0,12 ммоль), метилглутарового ангидрида (18,7 мг, 0,146 ммоль) и уксусной кислоты (1,6 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевой/коричневой смолы, содержащей EtOAc (62 мг).

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d_6) 12.08 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.00 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 4.67 (d, $J=2.2$ Гц, 2H), 3.31 (t, $J=2.5$ Гц, 1H), 5 2.40-2.25 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.28 (dd, $J=3.9$, 2.2 Гц, 2H), 1.25 (dd, $J=3.8$, 2.1 Гц, 2H), 0.96 (d, $J=5.9$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 26: 5-Фтор-2-(7-фтор-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b]-[1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион

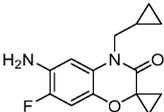
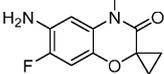
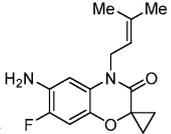
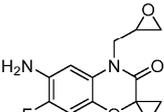


Получали в соответствии с экспериментальной методикой, применяемой в Примере 7, с использованием 4-фторфталевого ангидрида (144 мг, 0,865 ммоль), Промежуточного соединения 14 (150 мг, 0,721 ммоль) и уксусной кислоты (7,2 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (237,8 мг, 93%).

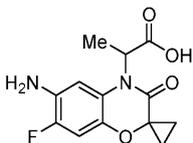
^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d_6) 11.06 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=8.3$, 4.5 Гц, 1H), 7.92 (dd, $J=7.5$, 2.2 Гц, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.12 (d, $J=10.2$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 1.30 (dd, $J=6.5$, 2.7 Гц, 2H), 1.26 (dd, $J=6.4$, 2.8 Гц, 2H).

Промежуточные соединения 27-30:

Следующие промежуточные соединения получали, используя общий способ, описанный для Промежуточного соединения 17, из соответствующего промежуточного соединения и алкилгалогенида:

Промежуточное соединение №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
27	<i>6-Амино-4-(циклопропилметил)-7-фторспиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он</i> 	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 11.1 Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 1.24 – 1.05 (m, 5H), 0.54 – 0.42 (m, 2H), 0.41 – 0.29 (m, 2H). LCMS (Метод F): 1.63 мин (263.1, [MH] ⁺).
28	<i>2-(6-Амино-7-фтор-3-оксоспиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)ацетонитрил</i> 	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6.81 (d, <i>J</i> = 11.1 Гц, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 1.27-1.23 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.44 мин (246.1, [MH] ⁺).
29	<i>6-Амино-7-фтор-4-(3-метилбут-2-ен-1-ил)спиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он</i> 	LCMS (Метод F): 1.83 мин (277.1, [MH] ⁺).
30	<i>6-Амино-7-фтор-4-(оксиран-2-илметил)спиро[бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он</i> 	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6.74 (d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 15.2, 3.6 Гц, 1H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 15.2, 5.3 Гц, 1H), 3.18 – 3.15 (m, 1H), 2.79 (dd, <i>J</i> = 4.9, 4.1 Гц, 1H), 2.63 (dd, <i>J</i> = 5.0, 2.6 Гц, 1H), 1.20 – 1.12 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.36 мин (265.0, [MH] ⁺).

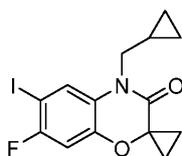
Промежуточное соединение 31: 2-(6-Амино-7-фтор-3-оксоспиро-[бензо[*b*][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропановая кислота



Метанол (1,6 мл) добавляли к Промежуточному соединению 21 (147 мг, 0,500 ммоль) и гидроксиду натрия (100 мг, 2,50 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли воду (30 мл), насыщенный рассол (2 мл), 1M водн. HCl (2 мл) и EtOAc (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета (102 мг, 73%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-*d*₆) 12.82 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=11.1 Гц, 1H), 6.56 (d, *J*=8.6 Гц, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 3H), 1.47 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.26-1.05 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.34 мин (281.0, MH⁺).

Промежуточное соединение 32: 4-(Циклопропилметил)-7-фтор-6-йодоспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



Промежуточное соединение 27 (500 мг, 1,91 ммоль), водн. HCl (37% раствор, 1,5 мл) и MeCN (8 мл) вносили в круглодонную колбу объемом 25 мл. Колбу охлаждали до 0°C и по каплям добавляли трет-бутилнитрит (230 мкл, 1,91 ммоль) и реакционную смесь оставляли для протекания реакции в течение 1 ч при 0°C. Затем по каплям добавляли йодид калия (633 мг, 3,81 ммоль) в виде раствора в воде (5 мл) перед добавлением MeCN (5 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли к 20%-ному водному раствору Na₂S₂O₃ (100 мл) и EtOAc (50 мл), водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Сырой остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и наблюдалось образование белого осадка. Осадок отфильтровывали и выбрасывали, а фильтрат снова концентрировали в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества (644 мг, 91%).

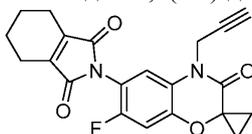
¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.68 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Гц, 1H), 3.87 (d, J=6.9 Гц, 2H), 1.32-1.15 (m, 4H), 1.14-1.00 (m, 1H), 0.52-0.38 (m, 2H), 0.37-0.24 (m, 2H). LCMS (Метод F): 2.27 мин (374.0, MH⁺).

Промежуточные соединения 33-34.

Следующие промежуточные соединения получали с использованием общего способа, описанного в Примере 32, из соответствующего Промежуточного соединения и Промежуточного соединения 23:

Промежуточное соединение №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
33	3-(4-(Циклопропилметил)-7-фтор-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2,4(1H,3H)-дион	(500 МГц, CDCl ₃) 6.93 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.67 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 1.39 (ddd, J = 20.7, 8.0, 4.7 Гц, 5H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.17 (d, J = 5.1 Гц, 2H). LCMS (Метод C): 3.10 мин, (426.1 MH ⁺).
34	Метил 2-(6-(2,6-диоксо-4-(трифторметил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-7-фтор-3-оксоспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропаноат	(500 МГц, CDCl ₃) δ 6.84 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 6.66 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 6.26 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 5.30 – 5.26 (m, 1H), 3.72 (d, J = 3.6 Гц, 3H), 1.61 (dd, J = 7.2, 1.8 Гц, 3H), 1.32 – 1.20 (m, 4H). LCMS (Метод C): 2.89 мин, (458.1 MH ⁺).

Пример 1. 2-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

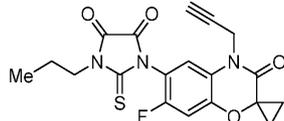


3,4,5,6-Тетрагидрофталевоый ангидрид (37 мг, 0,24 ммоль) добавляли к раствору Промежуточного

соединения 4 (50 мг, 0,20 ммоль) в уксусной кислоте (2,0 мл, 35 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Водный раствор экстрагировали EtOAc (× 3). Объединенные слои EtOAc промывали (водн. NaHCO₃), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-25% EtOAc в PE) и указанное в заголовке соединение выделяли в виде желтого твердого вещества (63 мг, 82%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) 7.04 (d, J=6.8 Гц, 1H), 6.81 (d, J=9.6 Гц, 1H), 4.68 (d, J=2.5 Гц, 2H), 2.51-2.44 (m, 4H), 2.31 (t, J=2.5 Гц, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.49 (dd, J=8.5, 5.4 Гц, 2H), 1.28 (dd, J=8.4, 5.4 Гц, 2H). LCMS (Метод А): 3.29 мин (381.1, MH⁺).

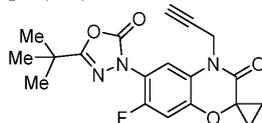
Пример 2. 1-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-3-пропил-2-тиоксоимидазолидин-4,5-дион



Промежуточное соединение 8 (50 мг, 0,14 ммоль) добавляли в колбу, содержащую триэтиламин (44 мкл, 0,32 ммоль) и THF (2,5 мл). Колбу закрывали резиновой мембраной и продували азотом перед добавлением по каплям оксалилхлорида (13,4 мкл, 0,158 ммоль). Реакционную смесь оставляли для протекания реакции при комнатной температуре в течение приблизительно 20 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл) и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические слои сушили, используя безводный Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Сырой продукт очищали хроматографией (SiO₂, 0-20% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (42 мг, 73%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7.38 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.22 (d, J=9.9 Гц, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 3.85 (td, J=7.0, 1.9 Гц, 2H), 3.36 (t, J=2.4 Гц, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 4H), 0.94 (t, J=7.4 Гц, 3H). LCMS (Метод F): 2.06 мин (402.2, MH⁺).

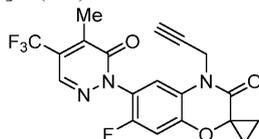
Пример 3. 6-(5-(трет-Бутил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил)-7-фтор-4-(проп-2-ин-1-ил)спиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



Промежуточное соединение 6 (140 мг, 0,405 ммоль) и безводный толуол (4 мл) добавляли в реакционный сосуд для микроволновой печи. Сосуд закрывали крышкой, продували азотом и по каплям добавляли трифосген (120 мг, 0,405 ммоль) в виде раствора в безводном толуоле (0,5 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и насыщенный рассол (3 мл), и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические слои сушили, используя безводный MgSO₄, и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества. Сырой остаток пропускали через короткий слой диоксида кремния, элюируя 50% EtOAc в PE (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (59 мг, 39%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7.54 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J=10.3 Гц, 1H), 4.71 (d, J=2.3 Гц, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.39-1.21 (m, 13H). LCMS (Метод F): 2.01 мин (372.1, MH⁺).

Пример 4. 7-Фтор-6-(5-метил-6-оксо-4-(трифторметил)пиридазин-1(6H)-ил)-4-(проп-2-ин-1-ил)спиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



Промежуточное соединение 7 (44 мг, 0,12 ммоль), (карбетоксиэтилиден)-трифенилфосфоран (64,8 мг, 0,179 ммоль), безводный толуол (1,2 мл) и порошкообразные молекулярные сита (50 мг) добавляли в реакционный сосуд для микроволновой печи. Сосуд закрывали крышкой, продували азотом и затем реакционную смесь нагревали до 110°C в течение приблизительно 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывая EtOAc (10 мл) с получением фильтрата, который концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Сырой остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-25% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (28 мг, 58%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.47 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.22 (d, J=10.1 Гц, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.36-1.33 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.95 мин (408.1, MH⁺).

Пример 5.

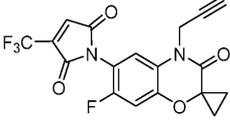
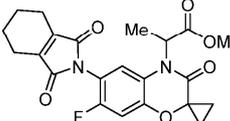
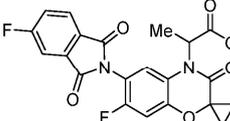
Соединения по следующим примерам получали с использованием общего способа, описанного в примере 7, из Промежуточного соединения 4 и соответствующего производного ангидрида.

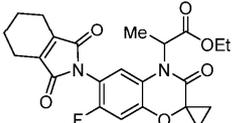
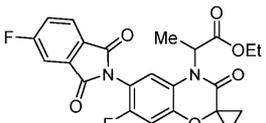
Пример №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
5	<i>5-Фтор-2-(7-фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион</i>	(500 МГц, CDCl ₃): δ 7.99 (dd, J = 8.2, 4.4 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 6.9, 2.2 Гц, 1H), 7.49 (td, J = 8.5, 2.1 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.68 (d, J = 2.3 Гц, 2H), 2.29 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 1.50 – 1.47 (m, 2H), 1.27 (dd, J = 9.9, 4.3 Гц, 2H). LCMS (Метод F): 1.92 мин (395.1, [MH] ⁺).

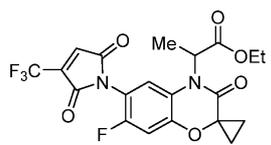
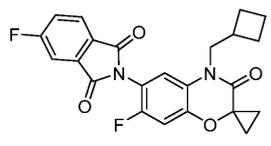
Примеры 6-26.

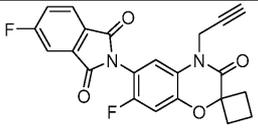
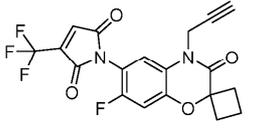
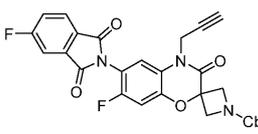
Соединения по следующим примерам получали с использованием общего способа, описанного в примере 1, из соответствующего промежуточного соединения и производного ангидрида:

Пример №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
6	<i>4-Фтор-2-(7-фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион</i>	(500 МГц, CDCl ₃): δ 7.83 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.11 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.67 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 2.29 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.4 Гц, 2H), 1.28 (dd, J = 8.3, 5.4 Гц, 2H). LCMS (Метод F): 1.88 мин (395.1, MH ⁺).
7	<i>2-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион</i>	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.03 (dd, J = 5.5, 3.0 Гц, 2H), 7.96 (dd, J = 5.5, 3.1 Гц, 2H), 7.53 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 9.9 Гц, 1H), 4.65 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.31 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 1.42 – 1.29 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.90 мин (377.1, MH ⁺).
8	<i>2-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-</i>	(500 МГц, CDCl ₃): δ 7.86 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.78 (s,

		LCMS (Метод F): 1.91 мин (395.1, МН ⁺).
15	Метил 2-(6-(1,3-диоксо-1,3,4,5,6,7-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)-7-фтор-3-оксопиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропионат 	(500 МГц, DMSO-d ₆): δ 7.32 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 9.9 Гц, 1H), 5.05 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.38 – 2.32 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.34 – 1.20 (m, 4H). LCMS (Метод F): 2.01 мин (429.2, МН ⁺).
16	Метил 2-(7-фтор-6-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-оксопиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропионат 	(500 МГц, CDCl ₃): δ 7.98 (dd, J = 8.3, 4.4 Гц, 1H), 7.64 (dd, J = 6.9, 2.2 Гц, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 6.87 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.74 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.30 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.55 – 1.52 (m, 1H), 1.39 – 1.22 (m, 3H). LCMS (Метод F): 1.98 мин (443.2, МН ⁺).
17	Метил 2-(6-(2,5-диоксо-3-(трифторметил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-7-фтор-3-оксопиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропионат	(500 МГц, CDCl ₃): δ 7.20 (q, J = 1.6 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.66 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.29 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.55 – 1.51 (m, 1H), 1.40 – 1.34 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 2H). LCMS (Метод F): 1.97 мин (443.2,

		МН ⁺).
18	<p><i>Этил 2-(6-(1,3-диоксо-1,3,4,5,6,7-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)-7-фтор-3-оксоспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропаноат</i></p> 	<p>(500 МГц, CDCl₃):</p> <p>δ 6.81 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.66 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 5.23 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 4H), 1.86 – 1.81 (m, 4H), 1.62 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.37 – 1.31 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Гц, 3H).</p> <p>LCMS (Метод F): 2.06 мин (443.2, МН⁺).</p>
19	<p><i>Этил 2-(7-фтор-6-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-оксоспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропаноат</i></p> 	<p>(500 МГц, CDCl₃):</p> <p>δ 7.98 (dd, J = 8.3, 4.5 Гц, 1H), 7.64 (dd, J = 6.9, 2.2 Гц, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 6.86 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.25 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.54 – 1.50 (m, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Гц, 3H).</p> <p>LCMS (Метод F): 2.06 мин (457.2, МН⁺).</p>
20	<p><i>Этил 2-(6-(2,5-диоксо-3-(трифторметил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-7-фтор-3-оксоспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-</i></p>	<p>(500 МГц, CDCl₃):</p> <p>δ 7.20 (q, J = 1.6 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.26 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 1.63 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.40 – 1.34 (m, 1H), 1.33 –</p>

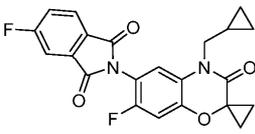
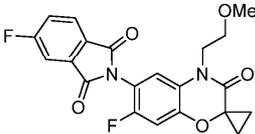
	<p>4(3H)-ил)пропаиоат</p> 	<p>1.23 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Гц, 3H). LCMS (Метод F): 2.02 мин (457.1, МН⁺).</p>
21	<p>2-(4-(Циклобутилметил)-7-фтор-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион</p> 	<p>(500 МГц, CDCl₃): δ 7.99 (dd, J = 8.2, 4.4 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 6.9, 2.1 Гц, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 6.85 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.81 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 3.98 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 4H), 1.43 (dd, J = 8.4, 5.4 Гц, 2H), 1.23 (dd, J = 8.3, 5.3 Гц, 2H). LCMS (Метод D): 9.78 мин (425.2, МН⁺).</p>
22	<p>5-Фтор-2-(7-фтор-3-оксо-4-пропил-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион</p> 	<p>(500 МГц, CDCl₃): δ 7.99 (dd, J = 8.2, 4.4 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 6.9, 2.1 Гц, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 6.86 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.44 (dd, J = 8.4, 5.4 Гц, 2H), 1.23 (dd, J = 8.3, 5.3 Гц, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Гц, 3H). LCMS (Метод D): 9.26 мин (399.2, МН⁺).</p>
23	<p>5-Фтор-2-(7-фтор-3-оксо-4-(проп-2-ил-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклобутан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃): δ 8.01 (dd, J = 8.2, 4.4 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 6.9, 2.2 Гц, 1H), 7.51 (td, J = 8.6, 2.3 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 4.70 (d,</p>

		$J = 2.5$ Гц, 2H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 2.5$ Гц, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H). LCMS (Метод В): 3.57 мин (409.2, MH^+).
24	<p><i>1-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклобутан]-6-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиррол-2,5-дион</i></p> 	(500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.24 (q, $J = 1.6$ Гц, 1H), 7.03 (t, $J = 5.8$ Гц, 1H), 6.97 (d, $J = 9.7$ Гц, 1H), 4.68 (d, $J = 2.5$ Гц, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 2.5$ Гц, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 2H). LCMS (Метод В): 3.56 мин (409.2, MH^+).
25	<p><i>Бензил 7'-фтор-6'-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3'-оксо-4'-(проп-2-ин-1-ил)-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-бензо[b][1,4]оксазин]-1-карбоксилат</i></p> 	(500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.43 (td, $J = 8.6, 2.3$ Гц, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 7.07 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 6.98 (d, $J = 9.4$ Гц, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 9.6$ Гц, 2H), 4.11 (dd, $J = 9.7, 0.9$ Гц, 2H), 2.23 (t, $J = 2.5$ Гц, 1H). LCMS (Метод А): 3.60 мин (544.3, MH^+).

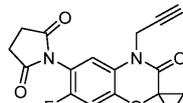
Примеры 26-27.

Соединения по следующим примерам получали с использованием общего способа, описанного для Промежуточного соединения 17, из соответствующего промежуточного соединения и алкилгалогенида:

Пример №	Соединение	1H NMR/LCMS
26	<i>2-(4-(Циклопропилметил)-7-фтор-3-оксо-3,4-</i>	(500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.99 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Гц, 1H), 7.65

	<p><i>дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион</i></p> 	<p>(dd, J = 7.0, 2.1 Гц, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.02 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 3.82 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 1.44 (dd, J = 8.4, 5.4 Гц, 2H), 1.24 (dd, J = 8.3, 5.3 Гц, 2H), 1.19 – 1.13 (m, 1H), 0.57 – 0.52 (m, 2H), 0.43 – 0.39 (m, 2H). LCMS (Метод D): 9.41 мин (411.2, МН⁺).</p>
27	<p><i>5-Фтор-2-(7-фтор-4-(2-метоксиэтил)-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион</i></p> 	<p>(500 МГц, CDCl₃): δ 7.98 (dd, J = 8.2, 4.4 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 6.9, 2.3 Гц, 1H), 7.48 (td, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.07 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.65 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.44 (dd, J = 8.4, 5.4 Гц, 2H), 1.25 (dd, J = 8.4, 5.3 Гц, 2H). LCMS (Метод D): 8.67 мин (415.2, МН⁺).</p>

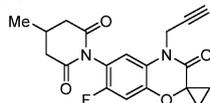
Пример 28. 1-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)пирролидин-2,5-дион



Промежуточное соединение 24 (126 мг, 0,363 ммоль), НАТУ (173 мг, 0,454 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,190 мл, 1,09 ммоль) растворяли в DCM (2,4 мл) в круглодонной колбе объемом 10 мл. Колбу герметично закрывали резиновой мембраной и реакцию оставляли для протекания в течение приблизительно 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и добавляли к смеси воды (10 мл), 1М воды. HCl (4 мл) и насыщенного рассола (2 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветной смолы. Сырой остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-40% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (73 мг, 61%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 6.99 (d, J=6.7 Гц, 1H), 6.81 (d, J=9.7 Гц, 1H), 4.65 (d, J=2.5 Гц, 2H), 2.97 (d, J=4.2 Гц, 4H), 2.29 (t, J=2.5 Гц, 1H), 1.46 (dd, J=8.5, 5.4 Гц, 2H), 1.26 (dd, J=8.4, 5.4 Гц, 2H). LCMS (Метод F): 1.52 мин (329.1, МН⁺).

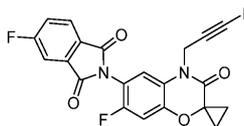
Пример 29. 1-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-4-метилпиперидин-2,6-дион



Получали в соответствии с методикой, применяемой в примере 28, с использованием Промежуточного соединения 25 (152 мг, 0,406 ммоль), НАТУ (193 мг, 0,508 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,212 мл, 1,21 ммоль) и DCM (2,7 мл) с получением сырой желтой смолы. Сырой остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-35% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (89 мг, 62%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) 6.88 (t, J=7.0 Гц, 1H), 6.76 (dd, J=9.5, 2.9 Гц, 1H), 4.65-4.61 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.61-2.41 (m, 3H), 2.26 (t, J=2.4 Гц, 1H), 1.46 (dd, J=8.5, 5.4 Гц, 2H), 1.25 (dd, J=8.5 Гц, 2H), 1.20 (t, J=6.4 Гц, 3H). LCMS (Метод F): 1.67 мин (357.2, МН⁺).

Пример 30. 5-Фтор-2-(7-фтор-4-(3-йодопрот-2-ин-1-ил)-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион

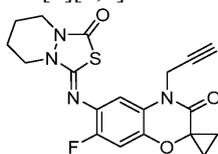


Нитрат серебра (2,58 мг, 0,015 ммоль), а затем N-йодсукцинимид (35,9 мг, 0,160 ммоль) добавляли к раствору Примера 5 (60 мг, 0,15 ммоль) в безводном DMF (0,3 мл). Реакционную смесь оставляли для протекания реакции при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду (3 мл), насыщенный рассол (0,5 мл) и EtOAc (3 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×3 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO_3 (3 мл) и солевым раствором (3 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 8.00 (dd, $J=8.3, 4.3$ Гц, 1H), 7.67 (dd, $J=6.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.49 (td, $J=8.6, 2.3$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.49 (dd, $J=8.5, 5.4$ Гц, 2H), 1.28 (dd, $J=8.4, 5.4$ Гц, 2H). LCMS (Метод D): 9.34 мин (521.1, MH^+).

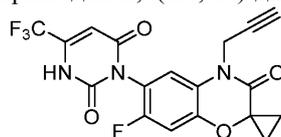
Пример 31. (Z)-7-Фтор-6-((3-оксотетрагидро-1H,3H-[1,3,4]тиадиазоло[3,4-a]пиридазин-1-илиден)амино)-4-(проп-2-ин-1-ил)спиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



Промежуточное соединение 4 (100 мг, 0,414 ммоль), гидрокарбонат натрия (119 мг, 1,42 ммоль) и THF (2 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 10 мл. Колбу охлаждали до 0°C , погружая ее в ледяную баню, и продували азотом. Затем по каплям добавляли тиофосген (0,034 мл, 0,45 ммоль). Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем давали протекать реакции в течение 2 ч. Затем добавляли дигидрохлорид гексагидропиридазина (71,1 мг, 0,447 ммоль) и реакции позволяли протекать в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли THF (2 мл) и трифосген (181 мг, 0,609 ммоль) и реакции позволяли протекать в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические слои сушили, используя безводный Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Сырой остаток очищали хроматографией (SiO_2 , 0-25% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (57 мг, 35%).

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSC-d_6) 7.01 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 6.91 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.72 (d, $J=2.3$ Гц, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.30 (dd, $J=8.3, 5.3$ Гц, 2H), 1.26 (dd, $J=8.3, 5.2$ Гц, 2H). LCMS (Метод F): 1.97 мин (401.2, MH^+).

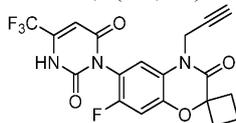
Пример 32. 3-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Промежуточное соединение 4 (80 мг, 0,33 ммоль), Промежуточное соединение 23 (81 мг, 0,39 ммоль) и уксусную кислоту (3,3 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 10 мл. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и насыщенным рассолом (10 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (119 мг, 89%).

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d_6) 12.77 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.14 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.64 (q, $J=18.0$ Гц, 2H), 3.28 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 1.33 (m, 4H).

Пример 33. 3-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклобутан]-6-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

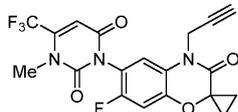


Получали в соответствии с экспериментальной методикой, применяемой для примера 32, с использованием Промежуточного соединения 17 (0,050 г, 0,19 ммоль), уксусной кислоты (2 мл) и 2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-6H-1,3-оксазин-6-она (0,048 г, 0,23 ммоль). Хроматография (SiO_2 , 0-

33% EtOAc- в PE) остатка обеспечила получение указанного в заголовке соединения в виде кремообразного масла (0,04 г, 49%).

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 9.61 (s, 1H), 7.02 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 6.97 (d, $J=9.7$ Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.67 (d, $J=3.9, 2.5$ Гц, 2H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.28 (t, $J=2.5$ Гц, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H). LCMS (Метод В): 3.01 мин (422.4, MH^+).

Пример 34. 3-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-1-метил-6-(трифторметил)пиримидин-2,4(1H,3H)дион



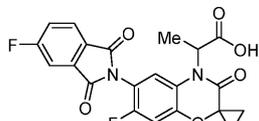
Соединение по Примеру 32 (80 мг, 0,33 ммоль), карбонат калия (100 мг, 0,726 ммоль), йодметан (90,0 мкл, 1,45 ммоль) и DMF (2,9 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 20 мл. Колбу закрывали резиновой мембраной и реакционную смесь оставляли для протекания реакции при комнатной температуре в течение приблизительно 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и DCM (20 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали 3×20 мл DCM, и объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (76 мг, 62%).

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 7.37 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (t, $J=2.4$ Гц, 1H), 1.39-1.28 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.86 мин (424.1, MH^+).

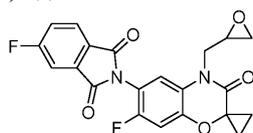
Пример 35.

Соединение по следующему примеру получали с использованием общего способа, описанного для примера 7, из соответствующего промежуточного соединения и производного ангидрида:

Пример №	Соединение	^1H NMR/LCMS
35	2-(7-Фтор-6-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-оксоспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H-ил)пропановая кислота	(500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.92 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.3, 4.6$ Гц, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J = 9.8$ Гц, 1H), 4.94 (q, $J = 7.2$ Гц, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.38 – 1.19 (m, 4H). LCMS (Метод D): 8.18 мин (429.1, MH^+).



Пример 36: 5-Фтор-2-(7-фтор-4-(оксиран-2-илметил)-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо-[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)изоиндолин-1,3-дион

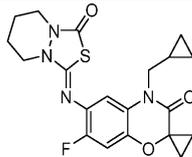
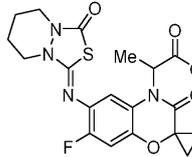


N,N-Диизопропилэтиламин (0,765 мл, 4,39 ммоль) добавляли к раствору Промежуточного соединения 30 (193 мг, 0,732 ммоль), NATU (835 мг, 2,20 ммоль) и 4-фторфталевой кислоты (135 мг, 0,732 ммоль) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и добавляли к воде (10 мл), 1M водн. HCl (4 мл) и насыщенному рассолу (2 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические вещества промывали 1M водн. HCl (2×5 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , 0-60% EtOAc +1% NEt_3 в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (52 мг, 17%).

^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 7.98 (dd, $J=8.3, 4.4$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J=6.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.48 (td, $J=8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 4.64 (dd, $J=15.3, 2.4$ Гц, 1H), 3.51 (dd, $J=15.3, 6.4$ Гц, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.86 (t, $J=4.4$ Гц, 1H), 2.66 (dd, $J=4.6, 2.6$ Гц, 1H), 1.38-1.23 (m, 4H). LCMS (Метод D): 8.75 мин (413.1, MH^+).

Примеры 37-38.

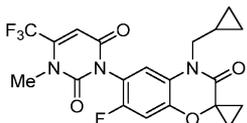
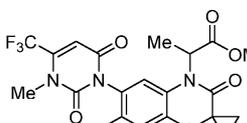
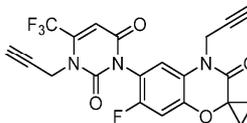
Соединения по следующим примерам получали с использованием общего способа, описанного в примере 31, из соответствующего Промежуточного соединения:

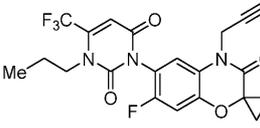
Пример №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
37	<i>(Z)</i> -4-(Циклопропилметил)-7-фтор-6-((3-оксотетрагидро-1H,3H-[1,3,4]тиадиазоло[3,4-а]-пиридазин-1-илиден)амино)-спиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 10.5 Гц, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.28 – 1.24 (m, 2H), 1.23 – 1.19 (m, 2H), 1.16 – 1.09 (m, 1H), 0.50 – 0.42 (m, 2H), 0.35 – 0.28 (m, 2H). LCMS (Метод F): 2.05 мин (417.2, МН ⁺).
		
38	Метил <i>(Z)</i> -2-(7-фтор-3-оксо-6-((3-оксотетрагидро-1H,3H-[1,3,4]тиадиазоло[3,4-а]-пиридазин-1-илиден)амино)спиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропанат	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.02 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 5.10 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.68 (td, <i>J</i> = 5.8, 1.4 Гц, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 3H), 1.31 – 1.16 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.96 мин (449.1, МН ⁺).
		

Примеры 39-43.

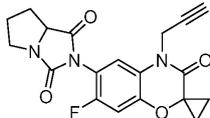
Соединения по следующим примерам получали с использованием общего способа, описанного в примере 34, из соответствующего Промежуточного соединения и алкилгалогенида:

Пример №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
39	3-(4-(Циклопропилметил)-7-фтор-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-1-метил-6-(трифторметил)-пиримидин-2,4(1H,3H)-	(500 МГц, CDCl ₃): δ 6.83 (d, <i>J</i> = 9.5 Гц, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.7 Гц, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 3.1 Гц, 1H), 5.31 – 5.20 (m, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 3H), 3.58 – 3.54 (m, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 1.55 – 1.49 (m, 2H), 1.41 – 1.20 (m, 2H)

	<p><i>дион</i></p> 	LCMS (Метод С): 3.30 мин (472.0, МН ⁺).
40	<p><i>Метил 2-(7-фтор-6-(3-метил-2,6-диоксо-4-(трифторметил)-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-3-оксоспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропаноат</i></p> 	<p>(500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.49 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J = 9.9$ Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.29 (dd, $J = 7.8, 4.6$ Гц, 4H), 1.10 (tt, $J = 7.8, 4.3$ Гц, 1H), 0.47-0.44 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H). LCMS (Метод С): 3.55 мин (440.1, МН⁺).</p>
41	<p><i>3-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)-пиримидин-2,4(1H,3H)-дион</i></p> 	<p>(500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.44 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 9.9$ Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.74 – 4.50 (m, 4H), 3.45 (t, $J = 2.3$ Гц, 1H), 3.30 (t, $J = 2.4$ Гц, 1H), 1.37 – 1.30 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.82 мин (446.1, МН⁺).</p>
42	<p><i>Метил 2-(3-(7-фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-</i></p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.39 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 9.9$ Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.86 – 4.53</p>

	<p>оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-2,4-диоксо-6-(трифторметил)-3,4-дигидропириимидин-1(2H)-ил)ацетат</p> 	<p>(m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 2.3$ Гц, 1H), 1.41 – 1.25 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.79 мин (482.1, MH^+).</p>
43	<p>3-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-1-пропил-6-(трифторметил)-пириимидин-2,4(1H,3H)-дион</p> 	<p>(500 МГц, DMSO-d_6): δ 7.41 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 9.8$ Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.71 – 4.33 (m, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 2H), 1.75 – 1.54 (m, 4H), 1.38 – 1.29 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). LCMS (Метод F): 2.00 мин (452.1, MH^+).</p>

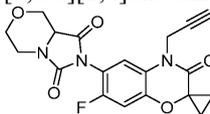
Пример 44. 2-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)тетрагидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-1,3(2H)дион



N,N'-Карбонилдиимидазол (296 мг, 1,83 ммоль) добавляли к раствору Промежуточного соединения 4 (150 мг, 0,609 ммоль) и триэтиламина (0,127 мл, 0,914 ммоль) в MeCN (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Затем добавляли DL-пролин (70,1 мг, 0,609 ммоль) и реакцию продолжали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, выливали в 1M водн. HCl, и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические вещества сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой остаток растворяли в диоксане (5 мл) и добавляли HCl (4M раствор диоксана, 0,30 мл, 1,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-50% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (52 мг, 23%).

¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO- d_6) 7.37 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.74-4.60 (m, 2H), 4.45 (t, $J=8.3$ Гц, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.31 (t, $J=2.3$ Гц, 1H), 3.25 (ddt, $J=10.9, 8.5, 3.9$ Гц, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.11 (d, $J=10.4$ Гц, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 4H). LCMS (Метод C): 2.93 мин (370.1, MH^+).

Пример 45. 2-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)тетрагидро-1H-имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-1,3(2H)дион



Промежуточное соединение 4 (50,0 мг, 0,203 ммоль) и безводный THF (2 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 5 мл. Колбу закрывали резиновой мембраной и продували азотом перед добавлением триэтиламина (0,059 мл, 0,42 ммоль) и трифосгена (63,3 мг, 0,213 ммоль, в виде раствора в безводном THF (0,4 мл)) и реакционную смесь оставляли для протекания реакции в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли 3-морфолинкарбоновую кислоту (32,0 мг, 0,244 ммоль), безводный DCM (5 мл) и триэтиламин (0,0590 мл, 0,426 ммоль) и реакционную смесь оставляли для протекания реакции в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли в 1M водн. HCl (20 мл) и EtOAc (10 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические слои сушили с использованием MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением сырого коричневого масла. Сырой остаток растворяли в диоксане (12 мл), добавляли HCl (4M раствор в диоксане, 0,609 мл, 2,44

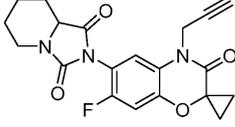
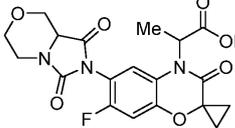
ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением сырого коричневого твердого вещества. Сырой остаток очищали хроматографией (SiO₂, 0-60% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (62 мг, 80%).

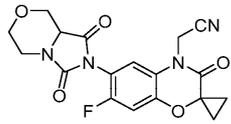
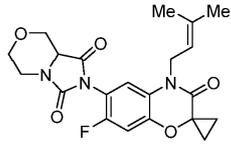
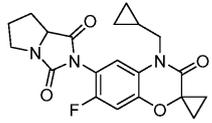
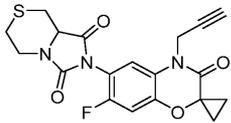
¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7.36 (d, J=6.5 Гц, 1H), 7.18 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.73-4.59 (m, 2H), 4.54 (dd, J=8.7, 4.3 Гц, 1H), 4.19 (dd, J=10.8, 4.5 Гц, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.68-3.38 (m, 2H), 3.31 (t, J=2.4 Гц, 1H), 3.20 (td, J=13.4, 4.0 Гц, 1H), 1.38-1.27 (m, 4H). LCMS (Метод F): 0.96 мин (386.1, МН⁺).

Примеры 46-52.

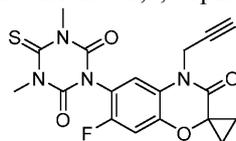
Соединения по следующим примерам получали с использованием общего способа, описанного в Примере 45, из соответствующего Промежуточного соединения и производного аминокислоты:

Пример №	Соединение	¹ H NMR/LCMS
46	<p><i>2-(4-(Циклопропилметил)-7-фтор-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-6-гидрокситетрагидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-1,3(2H)-дион</i></p> 	<p>(500 МГц, DMSO-d₆):</p> <p>δ 7.47 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 3H), 3.09 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 2.54 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.36 – 1.04 (m, 6H), 0.55 – 0.41 (m, 2H), 0.40 – 0.26 (m, 2H).</p> <p>LCMS (Метод F): 1.55 мин (402.2, МН⁺).</p>
47	<p><i>2-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)тетрагидроимидазо[1,5-a]пиридин-1,3(2H,5H)-дион</i></p>	<p>(500 МГц, CDCl₃):</p> <p>δ 7.05 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 4.66 (d, J = 2.5 Гц, 2H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 1H), 2.94 (td, J = 12.5, 3.6 Гц, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.08 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 1.81 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 1.65-1.56 (m, 3H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 2H).</p> <p>LCMS (Метод С): 3.14 мин (384.1,</p>

		MH ⁺).
48	<p><i>2-(4-(Циклопропилметил)-7-фтор-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)тетрагидро-1H-имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-1,3(2H)-дион</i></p> 	<p>(500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7.48 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.43 (td, $J = 11.7, 3.2$ Гц, 1H), 3.20 (td, $J = 13.4, 4.0$ Гц, 1H), 1.34 – 1.10 (m, 6H), 0.50 – 0.45 (m, 2H), 0.38 – 0.34 (m, 2H). LCMS (Метод F): 1.66 мин (402.2, MH⁺).</p>
49	<p><i>Метил 2-(6-(1,3-диоксотетрагидро-1H-имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-2(3H)-ил)-7-фтор-3-оксоспиро[бензо[b][1,4]-оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)пропионат</i></p> 	LCMS (Метод F): 1.50 мин (434.1, MH ⁺).
50	<p><i>2-(6-(1,3-Диоксотетрагидро-1H-имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-2(3H)-ил)-7-фтор-3-оксоспиро[бензо[b][1,4]-</i></p>	<p>(500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7.49 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J = 9.9$ Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.57 (tt, $J = 14.6, 7.5$ Гц, 1H), 4.23 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Гц, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 2H), 3.67</p>

	<p><i>оксазин-2,1'-циклопропан]-4(3H)-ил)ацетонитрил</i></p> 	<p>– 3.38 (m, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 1.47 – 1.29 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.48 мин (387.1, МН⁺).</p>
51	<p><i>2-(7-Фтор-4-(3-метилбут-2-ен-1-ил)-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)тетрагидро-1H-имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-1,3(2H)-дион</i></p> 	<p>(500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7.19 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 5.10 (t, <i>J</i> = 6.5 Гц, 1H), 4.63 – 4.39 (m, 3H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 10.7, 4.4 Гц, 1H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 11.5, 3.4 Гц, 2H), 3.41 (td, <i>J</i> = 11.8, 3.1 Гц, 1H), 3.19 (td, <i>J</i> = 13.2, 4.0 Гц, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 – 1.19 (m, 5H). LCMS (Метод F): 1.80 мин (416.2, МН⁺).</p>
52	<p><i>2-(4-(Циклопропилметил)-7-фтор-3-оксо-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)тетрагидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-1,3(2H)-дион</i></p> 	<p>LCMS (Метод F): 1.73 мин (386.2, МН⁺).</p>
53	<p><i>2-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)тетрагидро-1H-имидазо[5,1-с][1,4]тиазин-1,3(2H)-дион</i></p> 	<p>(500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7.33 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.29 (dt, <i>J</i> = 13.2, 2.8 Гц, 1H), 3.32 (t, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 3.13 (td, <i>J</i> = 13.3, 2.9 Гц, 1H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 4H). LCMS (Метод F): 1.71 мин (402.2, МН⁺).</p>

Сравнительный пример. 3-(7-Фтор-3-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)-3,4-дигидроспиро[бензо-[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-ил)-1,5-диметил-6-тиоксо-1,3,5-триазинан-2,4-дион



Трихлорметилхлорформат (36 мкл, 0,30 ммоль) добавляли к раствору Промежуточного соединения 4 (66 мг, 0,27 ммоль) в толуоле (2,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток повторно растворяли в толуоле (2,5 мл). Добавляли N,N'-диметилтиомочевину (34 мг, 0,32 ммоль), триэтиламин (37 мкл, 0,27 ммоль) и N,N'-карбонилдимидазол (87 мг, 0,54 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные слои EtOAc промывали (водный раствор NaHCO₃, затем

рассол), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (SiO_2 , 0-40% $EtOAc$ в PE), и указанное в заголовке соединение выделяли в виде желтого твердого вещества (54 мг, 50%).

1H ЯМР δ_H (500 МГц, $CDCl_3$) 7.10 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 4.67 (d, $J=2.5$ Гц, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.31 (t, $J=2.5$ Гц, 1H), 1.51 (dd, $J=8.5, 5.5$ Гц, 2H), 1.30 (dd, $J=8.4, 5.4$ Гц, 2H). LCMS (Метод E): 1.91 мин (без ионизации).

Пример 54. Исследование гербицидной активности соединений по изобретению

Соединения подвергали скринингу при трех концентрациях (0,2, 1 и 5 кг/га) против 2 видов сорняков (*Stellaria media* - звездчатка и *Lolium perenne* - плевел многолетний).

Семена высевали в ячейки 96-луночных лотков (4-6 семян на ячейку). Для анализа, проводимого до появления всходов, 75 мкл суспензии тестируемого соединения в указанных выше дозах вносили на поверхность почвы через 1 день после посева. Для анализа, проводимого после появления всходов, рассаду опрыскивали 200 мкл суспензии тестируемого соединения через две недели после посева. Используемый состав содержит 25% ацетона и 75% воды/0,01% Tween 20.

Каждую обработку дублировали три раза. Растения содержали в стеклянной теплице (неконтролируемые условия) и оценивали через 7 дней после обработки. Небольшое количество соединений тестировали в первом испытании. Результаты первого испытания показаны в табл. 1. Большее количество соединений тестировали во втором испытании. Результаты второго испытания приведены в табл. 2.

Оценка была основана на % контроль роста растений в каждой лунке. Данные представлены в табл. 1 и 2, где А представляет процентный контроль, составляющий 80-100%; В представляет процентный контроль, составляющий 20-80%; С представляет процентный контроль ниже 20% и D обозначает, что соединение не тестировали при этой концентрации.

Все соединения показали некоторую гербицидную активность против указанных видов сорняков.

Таблица 1

	До появления всходов						После появления всходов					
	<i>Stellaria</i>			<i>Lolium</i>			<i>Stellaria</i>			<i>Lolium</i>		
Пример \ кг/га	0,2	1	5	0,2	1	5	0,2	1	5	0,2	1	5
Сравнительный пример	С	С	С	С	В	А	С	В	В	В	В	А
1	С	С	С	В	В	В	С	В	В	С	В	А
2	В	В	В	С	С	С	В	В	В	С	С	С
3	В	А	А	С	В	А	В	В	В	В	А	А
4	А	А	А	А	А	А	В	В	В	А	А	А

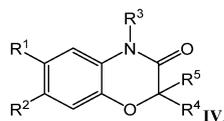
Таблица 2

	До появления всходов						После появления всходов					
	<i>Stellaria</i>			<i>Lolium</i>			<i>Stellaria</i>			<i>Lolium</i>		
Пример\ кг/га	0,2	1	5	0,2	1	5	0,2	1	5	0,2	1	5
Сравнительный пример	B	A	A	C	B	A	B	A	A	B	B	A
1	B	A	A	B	B	A	A	A	A	B	A	A
2	B	B	B	C	C	C	B	B	B	C	C	C
4	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
5	D	A	A	D	B	A	A	A	A	B	B	A
6	B	B	A	C	C	B	B	A	A	B	A	A
7	A	A	A	B	A	A	A	A	A	C	B	B
8	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A
9	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	B
10	B	A	A	C	C	C	B	A	A	C	C	C
13	B	A	A	C	C	B	A	A	A	C	C	C
14	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
15	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A
16	A	A	A	C	B	B	A	A	A	B	B	A
17	B	B	A	C	B	B	C	B	B	C	C	C
18	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A
19	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A
20	C	B	B	C	C	C	B	A	A	C	C	C
21	A	A	A	C	C	B	A	A	A	C	B	B
22	A	A	A	C	B	B	A	A	A	B	B	A
23	C	A	A	C	C	B	A	A	A	C	C	C
24	C	B	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C
25	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
26	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
27	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A
28	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A
29	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	B	B
30	A	A	A	B	B	A	A	A	A	C	C	C
31	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
33	C	B	B	C	C	C	C	C	B	C	C	C
34	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A
35	C	B	B	C	B	B	A	A	A	C	B	B
36	C	B	A	C	B	B	A	A	A	C	B	B
37	D	D	D	D	D	D	A	A	A	B	B	A
38	D	D	D	D	D	D	A	A	A	B	B	A
39	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
40	A	A	A	B	B	A	A	A	A	B	B	A
41	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	B	A
42	B	A	A	C	B	B	A	A	A	B	B	A
43	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	B	A
44	A	A	A	C	B	A	A	A	A	A	A	A
45	D	D	D	D	D	D	A	A	A	A	A	A
46	D	D	D	D	D	D	C	C	C	C	C	C
47	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A
48	D	D	D	D	D	D	A	A	A	C	C	B
49	D	D	D	D	D	D	A	A	A	C	C	C
50	D	D	D	D	D	D	A	A	A	C	C	C
51	D	D	D	D	D	D	A	A	A	C	C	C
52	D	D	D	D	D	D	A	A	A	C	B	B

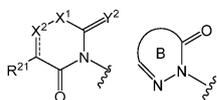
Многие из соединений показали превосходную гербицидную активность против всех подвергнутых испытанию видов (пример 4, 8, 15, 18, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 34, 39, 41, 43, 44 и 47).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IV



где



R¹ независимо выбран из

и -N=CR¹⁰R¹¹;

где R^{10} и R^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-9-членную бициклическую или моноциклическую гетероциклическую группу, при этом указанная гетероциклическая группа является необязательно ненасыщенной и при этом указанная гетероциклическая группа содержит по меньшей мере один атом азота в кольце и необязательно замещена от 1 до 6 группами R^9 ;

где ===== представляет собой либо углерод-углеродную двойную связь, либо углерод-углеродную простую связь;

$=Y^2$ представляет собой =O или =S;

X^1 независимо отсутствует или выбран из NR^{19} и $CR^{22}R^{22}$;

X^2 независимо отсутствует или представляет собой CR^{21} ;

кольцо В представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу,

при этом указанная гетероциклическая группа необязательно конденсирована с 5- или 6-членным циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом и при этом группа R^1 необязательно замещена от 1 до 5 группами R^2 ;

R^2 независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и галогена;

R^3 выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_3-C_6) алкенила, (C_3-C_6) алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (C_2-C_3) алкилен- OR^{13a} и (C_1-C_3) алкилен- R^{3a} , где R^{3a} выбран из циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C_3-C_6) циклоалкила и CO_2R^{13a} ;

R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, выбранную из (C_3-C_6) циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом указанная гетероциклоалкильная группа содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S и при этом указанная циклоалкильная группа или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами R^{15} ;

R^9 в каждом случае независимо выбран из =O, =S, =NR¹³, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, нитро, OR^{12} , SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)(NR^{13})R^{13}$, $S(O)R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила и $NR^{13}R^{14}$;

R^{12} в каждом случае независимо выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) галогеналкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

R^{13} в каждом случае независимо выбран из H, бензила, (C_3-C_6) циклоалкила и (C_1-C_6) алкила;

или когда две группы R^{13} присоединены к одному и тому же атому азота, указанные группы R^{13} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{13a} независимо выбран из H, (C_3-C_6) циклоалкила и (C_1-C_6) алкила;

R^{14} в каждом случае независимо выбран из H, бензила, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, $C(O)-(C_1-C_6)$ алкила, $S(O)_2-(C_1-C_6)$ алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

или когда группа R^{13} и группа R^{14} присоединены к одному и тому же атому азота,

указанные группы R^{13} и R^{14} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из =O, =S, =NR¹³, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, нитро, OR^{12} , SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)(NR^{13})R^{13}$, $S(O)R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила и $NR^{13}R^{14}$;

R^{19} независимо выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_3-C_6) алкенила, (C_3-C_6) алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (C_2-C_3) алкилен- OR^{13a} и (C_1-C_3) алкилен- R^{19a} , где R^{19a} выбран из циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C_3-C_6) циклоалкила и CO_2R^{13a} ;

R^{21} независимо выбран из H, галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) галогеналкила;

или две группы R^{21} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, (C_3-C_6) циклоалкильное кольцо, 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо или 5- или 6-членную мостиковую бициклическую циклоалкильную или циклоалкенильную кольцевую систему, при этом указанное кольцо или кольцевая система необязательно замещены от 1 до 6 группами R^9 ;

или R^{19} и одна группа R^{21} вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено 1-6 группами R^9 ; и

R^{22} в каждом случае независимо выбран из H и (C_1-C_4) алкила;

при этом любая вышеупомянутая алкильная, алкенильная, алкинильная, алкиленовая, циклоалкильная, гетероциклоалкильная (в том числе, когда две группы R^{13} или группа R^{13} и группа R^{14} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо) группа необязательно замещена, где это возможно химически, 1-4 заместителями, каждый из которых в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из =O; =NR^a, =NOR^a, (C_1-C_4) алкила, галогено, нитро, циано, (C_1-C_4) алогеноалкила, (C_2-C_4) алкенила, (C_2-C_4) алкинила, NR^aR^b , $S(O)_2R^a$, $S(O)R^a$, $S(O)(NR^a)R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$ и OR^a ;

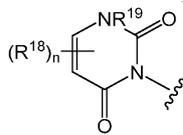
где R^a независимо выбран из H и (C_1-C_4) алкила и

R^b независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $C(O)-(C_1-C_4)$ алкил, $S(O)_2-(C_1-C_4)$ алкил; или его агрономически приемлемую соль или N-оксид; и

где u-членная гетероциклоалкильная группа относится к моноциклической или бициклической на-

сыщенной или частично насыщенной группе, имеющей у атомов в кольцевой системе и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N в кольцевой системе.

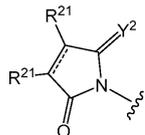
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 имеет структуру



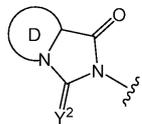
где R^{18} в каждом случае независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и галогена и n представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2;

при этом, когда n равно 2, две группы R^{18} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать бензольное кольцо.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 имеет структуру

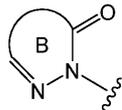


4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 имеет структуру



где кольцо D представляет собой 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено от 1 до 6 группами R^9 .

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 имеет структуру



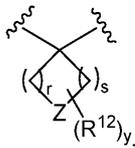
6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R^3 выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) алкенила, (C_3-C_6) алкинила, (C_2-C_3) алкилен- OR^{13a} и (C_1-C_3) алкилен- R^{3a} ; где R^{3a} выбран из циано, 3-6-членного гетероциклоалкила, (C_3-C_6) циклоалкила и CO_2R^{13a} .

7. Соединение по п.6, отличающееся тем, что R^3 выбран из пропаргила, CH_2 циклопропила, $CH(Me)C(O)OR^{13a}$ и CH_2CH_2OMe .

8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C_3-C_6) циклоалкильную группу; при этом циклоалкильная группа необязательно замещена от 1 до 4 группами R^{15} .

9. Соединение по п.8, отличающееся тем, что R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу; при этом циклопропильная группа необязательно замещена от 1 до 4 группами R^{15} .

10. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R^4 и R^5 вместе с углеродом, к которому они присоединены, могут иметь структуру



где Z независимо выбран из $-NR^{16}$ -, $-O$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)NR^{17}$ - и $-S$ -;

R^{16} независимо выбран из H, (C_1-C_4) алкила, $S(O)_2R^{13}$, $C(O)R^{13}$, (C_3-C_4) алкенила и (C_3-C_4) алкинила;

R^{17} независимо выбран из H, (C_1-C_4) алкила, (C_3-C_4) алкенила и (C_3-C_4) алкинила;

y представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

g и s , каждый, представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3; и

при этом сумма g и s равна 2, 3 или 4.

11. Соединение по п.10, отличающееся тем, что Z представляет собой NR^{16} .

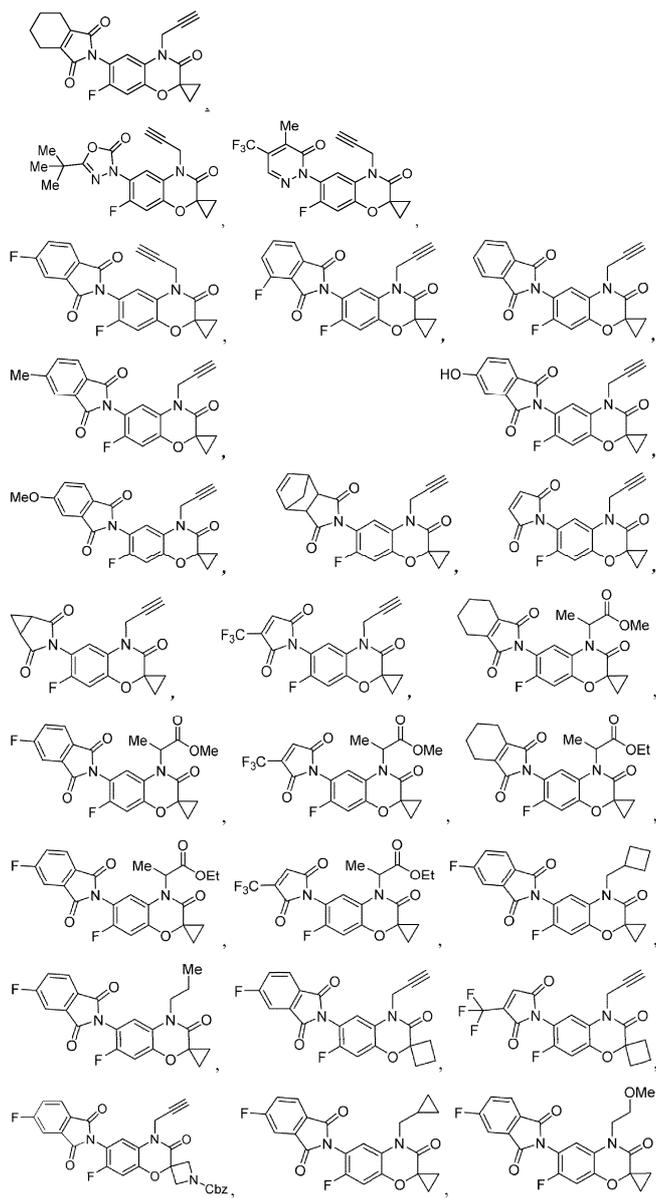
12. Соединение по п.10, отличающееся тем, что Z представляет собой O.

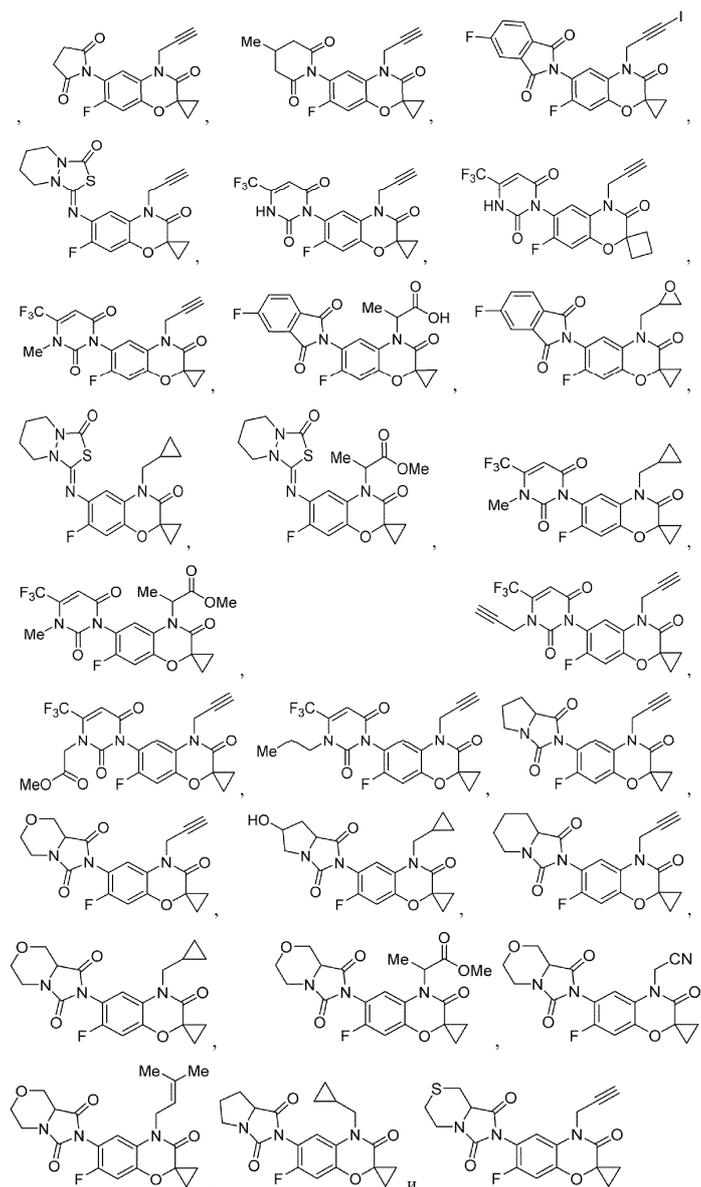
13. Соединение по любому из пп.10-12, отличающееся тем, что сумма g и s равна 2.

14. Соединение по любому из пп.10-12, отличающееся тем, что сумма g и s равна 3.

15. Соединение по любому из пп.10-12, отличающееся тем, что сумма g и s равна 4.

16. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (IV) выбрано из





17. Способ борьбы с сорняками, включающий нанесение соединения по любому из пп.1-16 на сами растения или на участок, предназначенный для выращивания растения.

18. Применение соединения по любому из пп.1-16 в качестве гербицида.

19. Гербицидная композиция, содержащая эффективное количество активного соединения по любому из пп.1-16 и вспомогательные компоненты.

