

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490957 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.06

(22) Дата подачи заявки
2022.10.13

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)

(54) ГЕРБИЦИДНЫЕ ИМИДАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 2114863.0

(32) 2021.10.18

(33) GB

(86) PCT/EP2022/078500

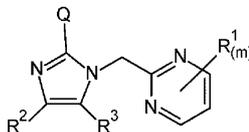
(87) WO 2023/066783 2023.04.27

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

(72) Изобретатель:
Дейл Съюзанна, Элвз Филип Майкл,
Кингстон Чарлз Уильям Фредерик,
Моррис Джеймс Алан, Уоткин
Сэмюэл Вон (GB)

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или агрономически приемлемой соли указанных соединений, где Q, R¹ и R² являются такими, как определено в данном документе. Настоящее изобретение дополнительно относится к гербицидным композициям, которые содержат соединение формулы (I), и к применению соединений формулы (I) для контроля сорняков, в частности среди сельскохозяйственных культур полезных растений.

A1

202490957

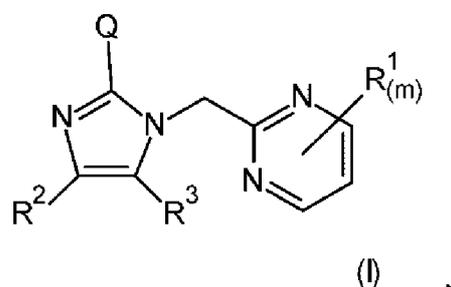
202490957

A1

ГЕРБИЦИДНЫЕ ИМИДАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

5 Настоящее изобретение относится к новым гербицидным соединениям, способам их получения, гербицидным композициям, которые содержат новые соединения, и к их применению для контроля сорняков, в частности, среди сельскохозяйственных культур полезных растений, или для подавления роста растений.

10 Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрено соединение формулы (I):



или его агрономически приемлемая соль,

где

15 Q представляет собой фенил или C-связанный 6-членный гетероарил, при этом указанный фенил или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими (например, одним или двумя) R⁴;

20 R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, NO₂, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, -S(O)_pC₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси-, -C(O)C₁-C₄алкила, -C(O)OC₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкокси и C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкил-;

R² выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, NO₂, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, -C(O)C₁-C₄алкила, -C(O)OC₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкокси, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкил-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-C₁-C₃алкил-, -S(O)_pC₁-C₄алкила и C₃-C₆циклоалкила;

25 R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкокси, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкил-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-C₁-C₃алкил-, -CN, NO₂, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, -S(O)_pC₁-C₄алкила, -S(O)_pC₁-C₄галогеналкила, -C(O)OC₁-C₄алкила и -C(O)NR⁵R⁶;

R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкокси, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкил-, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкокси-, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил-, -CN, NO_2 , C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, $-S(O)_pC_1$ - C_4 алкила, $-S(O)_pC_1$ - C_4 галогеналкила, $-C(O)OC_1$ - C_4 алкила и $-C(O)NR^5R^6$;

R^5 представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил;

R^6 представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил;

m равняется 1 или 2; и

p равняется 0, 1 или 2.

10 C_1 - C_4 алкил- и C_1 - C_6 алкил- включают, например, метил (Me, CH_3), этил (Et, C_2H_5), *n*-пропил (*n*-Pr), изопропил (*i*-Pr), *n*-бутил (*n*-Bu), изобутил (*i*-Bu), *втор*-бутил и *трет*-бутил (*t*-Bu). C_1 - C_2 алкил представляет собой метил (Me, CH_3) или этил (Et, C_2H_5).

C_2 - C_4 алкенил- включает, например, $-CH=CH_2$ (винил) и $-CH_2-CH=CH_2$ (аллил).

15 C_2 - C_4 алкинил- относится к группе, представляющей собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, содержащей от двух до четырех атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Примеры C_2 - C_4 алкинила включают без ограничения проп-1-инил, пропаргил (проп-2-инил) и бут-1-инил.

20 Галоген (или галогено) включает, например, фтор, хлор, бром или йод. То же самое, соответственно, применимо к галогену в контексте других определений, таких как галогеналкил.

25 C_1 - C_4 галогеналкил- включает, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, пентафторэтил, 1,1-дифтор-2,2,2-трихлорэтил, 2,2,3,3-тетрафторпропил, и 2,2,2-трихлорэтил, и гептафтор-*n*-пропил. C_1 - C_2 галогеналкил представляет собой, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, пентафторэтил или 1,1-дифтор-2,2,2-трихлорэтил.

30 C_1 - C_6 алкокси включает метокси и этокси.

C_1 - C_4 галогеналкокси- включает, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтоксид, 1,1,2,2-тетрафторэтоксид, 2-фторэтоксид, 2-хлорэтоксид, 2,2-дифторэтоксид или 2,2,2-трихлорэтоксид, предпочтительно дифторметокси, 2-хлорэтоксид или трифторметокси.

C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкил- включает, например, метоксиметил-.

C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкокси- включает, например, метоксиэтокси-.

C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил- включает, например, метоксиэтоксиметил-.

5 C_3 - C_6 циклоалкил включает циклопропил, циклопентил и циклогексил.

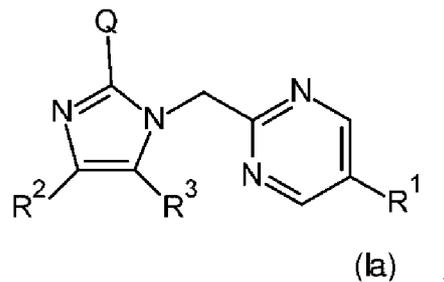
C_1 - C_4 алкил-S- (алкилтио) включает, например, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио или трет-бутилтио, предпочтительно метилтио или этилтио.

10 C_1 - C_4 алкил-S(O)- (алкилсульфинил) включает, например, метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил, изопропилсульфинил, н-бутилсульфинил, изобутилсульфинил, втор-бутилсульфинил или трет-бутилсульфинил, предпочтительно метилсульфинил или этилсульфинил.

15 C_1 - C_4 алкил-S(O)₂- (алкилсульфонил) включает, например, метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, н-бутилсульфонил, изобутилсульфонил, втор-бутилсульфонил или трет-бутилсульфонил, предпочтительно метилсульфонил или этилсульфонил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения m равняется 1. В другом варианте осуществления настоящего изобретения m равняется 2.

20 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I) по пункту 1 формулы изобретения, где m равняется 1, и которое представлено формулой (Ia):



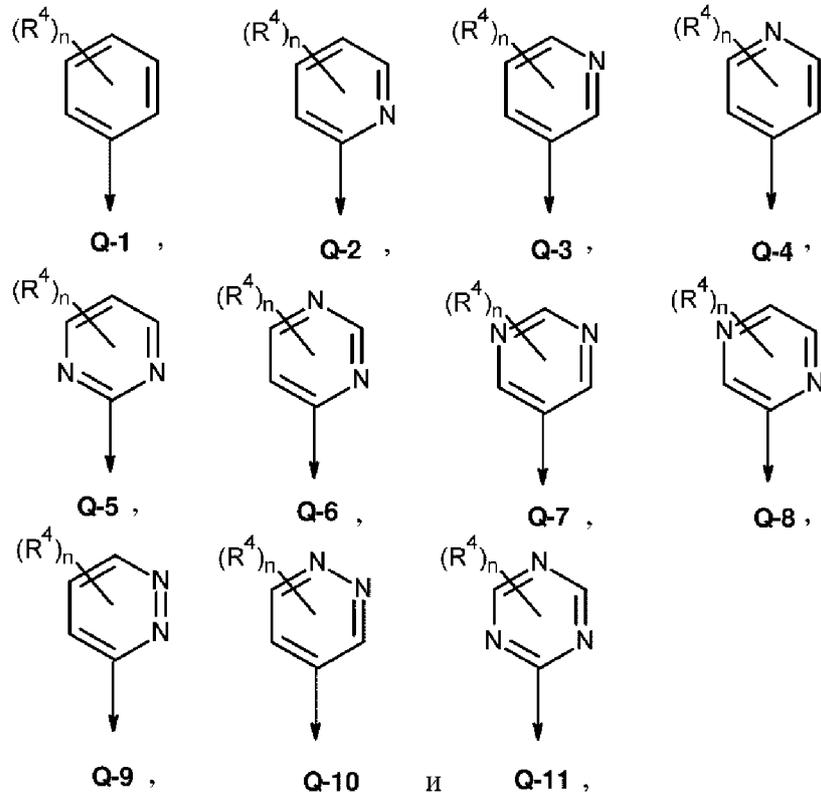
где Q, R¹, R² и R³ являются такими, как определено выше.

25 В одном варианте осуществления настоящего изобретения R³ представляет собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой галоген (например, хлор).

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил (предпочтительно $-CF_3$ или $-CF_2H$).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Q выбран из группы, состоящей из:

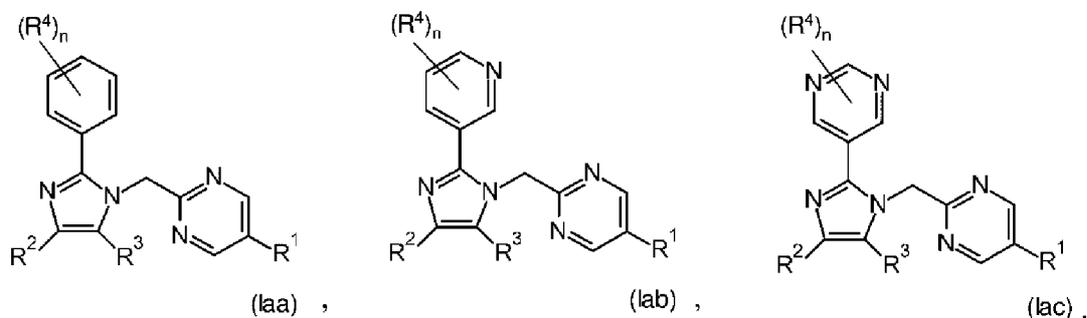


5

где n равняется 0, 1 или 2.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения Q выбран из группы, состоящей из Q-1, Q-3 и Q-7. Таким образом, в более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (Iaa), (Iab) и (Iac):

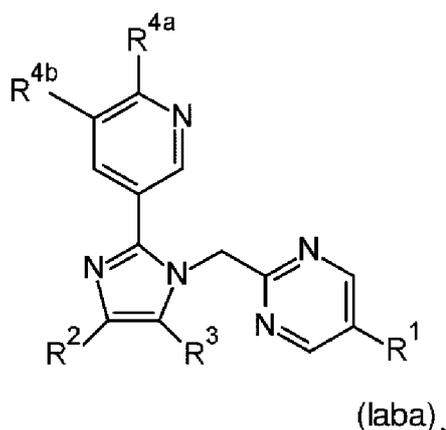
10



В другом предпочтительном варианте осуществления n равняется 1. В данном варианте осуществления R^4 предпочтительно выбран из группы, состоящей из циано,

метила, галогена и $-CF_3$. В особенно предпочтительном варианте осуществления Q представляет собой 4-Cl-фенил-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Q представляет собой Q-3, и n равняется 2. Таким образом, в более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Iaba):



где R^{4a} представляет собой галоген, предпочтительно фтор или хлор, и R^{4b} предпочтительно представляет собой фтор или хлор; и при этом R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле (I). В более предпочтительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaba), где R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой $-CF_3$ или $-CF_2H$, и R^3 представляет собой водород. Соединения формулы (Iaba) являются особенно предпочтительными в контексте настоящего изобретения, поскольку они, как правило, демонстрируют улучшенную селективность в отношении сельскохозяйственной культуры, в частности маиса.

Соединения формулы (I) могут содержать асимметричные центры и могут быть представлены в виде одного энантиомера, пар энантиомеров в любой пропорции или, при наличии больше одного асимметричного центра, включать диастереоизомеры во всех возможных соотношениях. Как правило, один из энантиомеров обладает повышенной биологической активностью по сравнению с другими вариантами.

В настоящем изобретении также представлены агрономически приемлемые соли соединений формулы (I). Соли, которые соединения формулы (I) могут образовывать с аминами, в том числе первичными, вторичными и третичными аминами (например, аммиаком, диметиламином и триэтиламино), основаниями щелочных металлов и щелочноземельных металлов, основаниями переходных металлов или четвертичного аммония, являются предпочтительными.

Соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением могут применяться сами по себе в качестве гербицидов, но, как правило, их составляют в гербицидные композиции с применением вспомогательных средств для составления, таких как носители, растворители и поверхностно-активные вещества (SAA). Таким образом, настоящее изобретение дополнительно предусматривает гербицидную композицию, содержащую гербицидное соединение по любому из пунктов формулы изобретения и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления. Композиция может быть представлена в форме концентратов, которые разбавляют перед применением, хотя также можно получать готовые к применению композиции. Конечное разбавление обычно выполняют с помощью воды, но его также можно выполнять с использованием вместо воды или помимо воды, например, жидких удобрений, питательных микроэлементов, биологических организмов, масла или растворителей.

Гербицидные композиции обычно содержат от 0,1 до 99% по весу, в частности, от 0,1 до 95% по весу соединений формулы I и от 1 до 99,9% по весу вспомогательного средства для составления, которое предпочтительно включает от 0 до 25% по весу поверхностно-активного вещества.

Композиции могут быть выбраны из ряда типов составов. Таковые включают концентрат эмульсии (EC), концентрат суспензии (SC), суспензию (SE), капсульную суспензию (CS), диспергируемую в воде гранулу (WG), эмульгируемую гранулу (EG), эмульсию типа "вода в масле" (EO), эмульсию типа "масло в воде" (EW), микроэмульсию (ME), масляную дисперсию (OD), смешиваемое с маслом текучее вещество (OF), смешиваемую с маслом жидкость (OL), растворимый концентрат (SL), суспензию сверхмалого объема (SU), жидкость сверхмалого объема (UL), технический концентрат (TK), диспергируемый концентрат (DC), растворимый порошок (SP), смачиваемый порошок (WP) и растворимую гранулу (SG). Выбранный тип состава в любом случае будет зависеть от конкретного предусматриваемого назначения, а также физических, химических и биологических свойств соединения формулы (I).

Растворимые порошки (SP) могут быть получены посредством смешивания соединения формулы (I) с одной или несколькими водорастворимыми неорганическими солями (такими как бикарбонат натрия, карбонат натрия или сульфат магния) или с одним или несколькими водорастворимыми органическими твердыми веществами (такими как полисахарид) и необязательно с одним или несколькими смачивающими средствами, одним или несколькими диспергирующими средствами

или смесью указанных средств для улучшения диспергируемости/растворимости в воде. Затем смесь измельчают до мелкодисперсного порошка. Подобные композиции также могут быть гранулированы с образованием водорастворимых гранул (SG).

5 Смачиваемые порошки (WP) могут быть получены посредством смешивания соединения формулы (I) с одним или несколькими твердыми разбавителями или носителями, одним или несколькими смачивающими средствами и предпочтительно одним или несколькими диспергирующими средствами, а также необязательно с одним или несколькими суспендирующими средствами для облегчения диспергирования в жидкостях. Затем смесь измельчают до мелкодисперсного порошка. Подобные
10 композиции также могут быть гранулированы с образованием диспергируемых в воде гранул (WG).

Гранулы (GR) могут быть образованы либо посредством гранулирования смеси соединения формулы (I) и одного или нескольких порошкообразных твердых разбавителей или носителей, либо из предварительно образованных пустых гранул
15 посредством абсорбции соединения формулы (I) (или его раствора в подходящем средстве) в пористом гранулированном материале (таком как пемза, аттапульгитовые глины, фуллерова земля, кизельгур, диатомовые земли или измельченные кукурузные початки) или посредством адсорбции соединения формулы (I) (или его раствора в подходящем средстве) на твердом зернистом материале (таком как пески, силикаты,
20 минеральные карбонаты, сульфаты или фосфаты) и высушивания в случае необходимости. Средства, которые обычно применяют для облегчения абсорбции или адсорбции, включают растворители (такие как алифатические и ароматические нефтяные растворители, спирты, простые эфиры, кетоны и сложные эфиры) и средства, способствующие прилипанию (такие как поливинилацетаты, поливиниловые спирты,
25 декстрины, сахара и растительные масла). В гранулы также могут быть включены одна или несколько других добавок (например, эмульгирующее средство, смачивающее средство или диспергирующее средство).

Диспергируемые концентраты (DC) могут быть получены посредством растворения соединения формулы (I) в воде или органическом растворителе, таком как
30 кетон, спирт или гликолевый эфир. Данные растворы могут содержать поверхностно-активное вещество (например, для улучшения разбавления водой или предотвращения кристаллизации в резервуаре опрыскивателя).

Эмульгируемые концентраты (EC) или эмульсии типа "масло в воде" (EW) могут быть получены посредством растворения соединения формулы (I) в

органическом растворителе (необязательно содержащем одно или несколько смачивающих средств, одно или несколько эмульгирующих средств или смесь указанных средств). Подходящие органические растворители для применения в ЕС включают ароматические углеводороды (такие как алкилбензолы или алкилнафталины, примерами которых являются SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 и SOLVESSO 200; SOLVESSO является зарегистрированной торговой маркой), кетоны (такие как циклогексанон или метилциклогексанон) и спирты (такие как бензиловый спирт, фурфуроловый спирт или бутанол), N-алкилпирролидоны (такие как N-метилпирролидон или N-октилпирролидон), диметиламины жирных кислот (такие как диметиламид C₈-C₁₀жирной кислоты) и хлорированные углеводороды. ЕС-продукт может самопроизвольно образовывать эмульсию при добавлении в воду с получением эмульсии, обладающей достаточной стабильностью, что позволяет наносить ее распылением с помощью подходящего оборудования.

Получение EW включает получение соединения формулы (I) либо в виде жидкости (если оно не является жидкостью при комнатной температуре, его можно расплавить при допустимой температуре, как правило, ниже 70°C), либо в растворе (посредством растворения его в соответствующем растворителе), а затем эмульгирование полученной жидкости или раствора в воде, содержащей одно или несколько SAA, с большим сдвиговым усилием с получением эмульсии. Подходящие растворители для применения в EW включают растительные масла, хлорированные углеводороды (такие как хлорбензолы), ароматические растворители (такие как алкилбензолы или алкилнафталины) и другие соответствующие органические растворители, которые характеризуются низкой растворимостью в воде.

Микроэмульсии (ME) могут быть получены посредством смешивания воды со смесью одного или нескольких растворителей с одним или несколькими SAA с самопроизвольным образованием термодинамически стабильного изотропного жидкого состава. Соединение формулы (I) изначально присутствует либо в воде, либо в смеси растворитель/SAA. Подходящие растворители для применения в ME включают растворители, описанные в данном документе выше для применения в ЕС или в EW. ME может представлять собой систему либо типа "масло в воде", либо типа "вода в масле" (при этом система может быть определена посредством измерений электрической проводимости) и может быть подходящей для смешивания водорастворимых и маслорастворимых пестицидов в этом же составе. ME является

подходящей для разбавления в воде, при этом она либо остается в виде микроэмульсии, либо образует обычную эмульсию типа "масло в воде".

Суспензионные концентраты (SC) могут содержать водные или неводные суспензии мелкоизмельченных нерастворимых твердых частиц соединения формулы (I). SC могут быть получены посредством размалывания в шаровой или бисерной мельнице твердого соединения формулы (I) в подходящей среде, необязательно с одним или несколькими диспергирующими средствами, с получением тонкодисперсной суспензии соединения. В композицию могут быть включены одно или несколько смачивающих средств, а также может быть включено суспендирующее средство для снижения скорости оседания частиц. В качестве альтернативы соединение формулы (I) может быть подвергнуто сухому помолу и добавлено в воду, содержащую средства, описанные в данном документе выше, с получением требуемого конечного продукта.

Аэрозольные составы содержат соединение формулы (I) и подходящий газ-вытеснитель (например, *n*-бутан). Соединение формулы (I) также может быть растворено или диспергировано в подходящей среде (например, в воде или в смешивающейся с водой жидкости, такой как *n*-пропанол) с получением композиций для применения в не находящихся под давлением насосах для опрыскивания с ручным управлением.

Капсульные суспензии (CS) могут быть получены аналогично получению составов EW, но с дополнительной стадией полимеризации с получением водной дисперсии капель масла, в которой каждая капля масла инкапсулирована полимерной оболочкой и содержит соединение формулы (I) и необязательно его носитель или разбавитель. Полимерная оболочка может быть получена либо с помощью осуществления реакции межфазной поликонденсации, либо с помощью процедуры коацервации. Композиции могут обеспечивать контролируемое высвобождение соединения формулы (I), и они могут применяться для обработки семян. Соединение формулы (I) также может быть составлено в биоразлагаемую полимерную матрицу для обеспечения медленного контролируемого высвобождения соединения.

Композиция может включать одну или несколько добавок для улучшения биологического действия композиции, например, посредством улучшения смачивания, удержания на поверхностях или распределения по поверхностям; устойчивости к смыванию дождем с обработанных поверхностей или же поглощения или подвижности соединения формулы (I). Такие добавки включают поверхностно-активные вещества

(SAA), добавки для опрыскивания на основе масел, например, определенные минеральные масла или природные растительные масла (такие как соевое и рапсовое масло), модифицированные растительные масла, такие как метилированное рапсовое масло (MRSO), и их смеси с другими биоусиливающими вспомогательными средствами (ингредиентами, которые могут способствовать действию соединения формулы (I) или модифицировать его).

Смачивающие средства, диспергирующие средства и эмульгирующие средства могут представлять собой SAA катионного, анионного, амфотерного или неионного типа.

10 Подходящие SAA катионного типа включают четвертичные соединения аммония (например, бромид цетилтриметиламмония), имидазолины и соли аминов.

Подходящие анионные SAA включают соли щелочных металлов жирных кислот, соли алифатических сложных моноэфиров серной кислоты (например, лаурилсульфат натрия), соли сульфонированных ароматических соединений (например, додецилбензолсульфонат натрия, додецилбензолсульфонат кальция, 15 бутилнафталинсульфонат и смеси диизопропил- и триизопропилнафталинсульфонатов натрия), эфирсульфаты, эфирсульфаты спиртов (например, лаурет-3-сульфат натрия), эфиркарбоксилаты (например, лаурет-3-карбоксилат натрия), сложные эфиры фосфорной кислоты (продукты реакции между одним или несколькими жирными спиртами и фосфорной кислотой (преимущественно сложные моноэфиры) или 20 пентаоксидом фосфора (преимущественно сложные диэфиры), например, при реакции между лауриловым спиртом и тетрафосфорной кислотой; дополнительно эти продукты могут быть этоксилированы), сульфосукцинаматы, парафин- или олефинсульфонаты, таураты, лигносульфонаты и фосфаты/сульфаты тристирилфенолов.

25 Подходящие SAA амфотерного типа включают бетаины, пропионаты и глицинаты.

Подходящие SAA неионогенного типа включают продукты конденсации алкиленоксидов, таких как этиленоксид, пропиленоксид, бутиленоксид или их смеси, с жирными спиртами (такими как олеиловый спирт или цетиловый спирт) или с алкилфенолами (такими как октилфенол, нонилфенол или октилкрезол); неполные 30 сложные эфиры, полученные из длинноцепочечных жирных кислот или ангидридов гексита; продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом; блок-сополимеры (содержащие этиленоксид и пропиленоксид); алканоламиды; сложные эфиры с простой структурой (например, сложные эфиры

жирной кислоты и полиэтиленгликоля); аминоксиды (например, лаурилдиметиламиноксид); лецитины и сорбитаны и их сложные эфиры, алкилполигликозиды и тристирилфенолы.

5 Подходящие суспендирующие средства включают гидрофильные коллоиды (такие как полисахариды, поливинилпирролидон или карбоксиметилцеллюлоза натрия) и набухающие глины (такие как бентонит или аттапульгит).

Соединения по настоящему изобретению могут также применяться в смеси с одним или несколькими дополнительными гербицидами и/или регуляторами роста растений. Примеры таких дополнительных гербицидов или регуляторов роста растений

10 включают ацетохлор, ацифлуорфен (в том числе ацифлуорфен-натрий), аклонифен, аметрин, амикарбазон, аминопиралид, аминотриазол, атразин, бифлубутамид-М, бенквитрион, бенсульфурон (в том числе бенсульфурон-метил), бентазон, бициклопирон, биланафос, бипиразон, биспирибак-натрий, бикслозон, бромацил, бромоксинил, бутахлор, бутафенацил, карфентразон (в том числе карфентразон-этил),

15 клорансулам (в том числе клорансулам-метил), хлоримурон (в том числе хлоримурон-этил), хлоротолурон, хлорсульфурон, цинметилин, клацифос, клетодим, клодинафоп (в том числе клодинафоп-пропаргил), кломазон, клопиралид, циклопиранил, циклопириморат, циклосульфамурон, цигалофоп (в том числе цигалофоп-бутил), 2,4-Д (в том числе холиновую соль и ее сложный 2-этилгексильный эфир), 2,4-ДБ,

20 десмедифам, дикамбу (в том числе ее соли с алюминием, аминопропилом, бис-аминопропилметилом, холином, дихлорпропом, дигликольамином, диметиламином, диметиламмонием, калием и натрием), диклосулам, дифлуфеникан, дифлуфензопир, диметахлор, диметенамид-П, диоксопиритрион, дикват дибромид, диурон, эпирифенацил, эталфлуралин, этофумезат, феноксапроп (в том числе феноксапроп-П-

25 этил), феноксасульфоп, фенпиразон, фенквинотрион, фентразамид, флазасульфурон, флорасулам, флорпираульфен (в том числе флорпираульфен-бензил), флуазифоп (в том числе флуазифоп-П-бутил), флукарбазон (в том числе флукарбазон-натрий), флуфенацет, флуметсулам, флумиоксазин, флуометурон, фомесафен, флупирсульфурон (в том числе флупирсульфурон-метил-натрий), флуороксипир (в том числе

30 флуороксипир-метил), фомесафен, форамсульфурон, глюфосинат (в том числе L-глюфосинат и его аммониевые соли), глифосат (в том числе его соли с диаммонием, изопропиламмонием и калием), галаульфен (в том числе галаульфен-метил), галоксифоп (в том числе галоксифоп-метил), гексазион, гидантоцидин, имазамокс (в том числе R-имазамокс), имазапик, имазапир, имазетапир, индазифлам, иодосульфурон

(в том числе иодосульфурон-метил-натрий), иофенсульфурон (в том числе иофенсульфурон-натрий), иоксинил, изопротурон, изоксафлутол, ланкотрион, МЦПА, МЦПБ, мекопроп-П, мезосульфурон (в том числе мезосульфурон-метил), мезотрион, метамитрон, метазахлор, метиозолин, метолахлор, метосулам, метрибузин, метсульфурон, напропамид, никосульфурон, норфлуразон, оксадиазон, оксасульфурон, оксифлуорфен, паракват дихлорид, пендиметалин, пеноксулам, фенмедифам, пихлорам, пиноксаден, претилахлор, примисульфурон-метил, прометрин, пропанил, пропаквизафоп, пропирисульфурон, пропизамид, просульфокарб, просульфурон, пираклонил, пирафлуфен (в том числе пирафлуфен-этил), пирасульфотол, пиридат, пирифталид, пиримисульфан, пироксасульфон, пироксулам, квинкlorак, квинмерак, квизалофоп (в том числе квизалофоп-П-этил и квизалофоп-П-тефурил), римизоксафен, римсульфурон, сафлуфенацил, сетоксидим, симазин, S-металохлор, сульфентразон, сульфосульфурон, тебутиурон, тефурилтрион, темботрион, тербутилазин, тербутрин, тетфлупиролимет, тиенкарбазон, тифенсульфурон, тиафенацил, толпиралат, топрамезон, тралкоксидим, триафамон, триаллат, триасульфурон, трибенурон (в том числе трибенурон-метил), трихлопир, трифлорисульфурон (в том числе трифлорисульфурон-натрий), трифлудимоксазин, трифлуралин, трифлусульфурон, трипирасульфон, сложный этиловый эфир 3-(2-хлор-4-фтор-5-(3-метил-2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты, 4-гидрокси-1-метокси-5-метил-3-[4-(трифторметил)-2-пиридил]имидазолидин-2-он, 4-гидрокси-1,5-диметил-3-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-имидазолидин-2-он, 5-этокси-4-гидрокси-1-метил-3-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-имидазолидин-2-он, 4-гидрокси-1-метил-3-[4-(трифторметил)-2-пиридил]имидазолидин-2-он, 4-гидрокси-1,5-диметил-3-[1-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]имидазолидин-2-он, (4R)1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-4-этокси-5-гидрокси-3-метилимидазолидин-2-он, 4-амино-3-хлор-5-фтор-6-(7-фтор-1H-индол-6-ил)пиридин-2-карбоновую кислоту (в том числе ее агрохимически приемлемые сложные эфиры, например, метил-4-амино-3-хлор-5-фтор-6-(7-фтор-1H-индол-6-ил)пиридин-2-карбоксилат, проп-2-инил-4-амино-3-хлор-5-фтор-6-(7-фтор-1H-индол-6-ил)пиридин-2-карбоксилат и цианометил-4-амино-3-хлор-5-фтор-6-(7-фтор-1H-индол-6-ил)пиридин-2-карбоксилат), 3-этилсульфанил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-карбоксамид, 3-(изопропилсульфанилметил)-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-карбоксамид, 3-(изопропилсульфонилметил)-N-(5-

метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]-пиридин-8-карбоксамид, 3-(этилсульфонилметил)-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-карбоксамид, этил-2-[[3-[[3-хлор-5-фтор-6-[3-метил-2,6-диоксо-4-(трифторметил)пиримидин-1-ил]-2-пиридил]окси]ацетат, 5 6-хлор-4-(2,7-диметил-1-нафтил)-5-гидрокси-2-метилпиридазин-3-он, тетрагидрофуран-2-илметил(2R)-2-[(4-амино-3,5-дихлор-6-фтор-2-пиридил)окси]-пропаноат, (2R)-2-[(4-амино-3,5-дихлор-6-фтор-2-пиридил)окси]пропановую кислоту, тетрагидрофуран-2-илметил-2-[(4-амино-3,5-дихлор-6-фтор-2-пиридил)окси]пропаноат, 2-[(4-амино-3,5-дихлор-6-фтор-2-пиридил)окси]пропановую кислоту, 2-фтор-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-[(R)-пропилсульфинил]-4-(трифторметил)бензамид, 2-фтор-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-пропилсульфинил-4-10 (трифторметил)бензамид, (2-фторфенил)метил-6-амино-5-хлор-2-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-пиримидин-4-карбоксилат, 6-амино-5-хлор-2-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-пиримидин-4-карбоновую кислоту, 3-(3-хлорфенил)-6-(5-гидрокси-1,3-15 диметилпиразол-4-карбонил)-1,5-диметилхиназолин-2,4-дион и [4-[3-(3-хлорфенил)-1,5-диметил-2,4-диоксохиназолин-6-карбонил]-2,5-диметилпиразол-3-ил]-N,N-диэтилкарбамат.

Смешиваемые с соединением формулы (I) компоненты также могут быть представлены в форме сложных эфиров или солей, как упоминается, например, в The Pesticide Manual, Sixteenth Edition, British Crop Protection Council, 2012. 20

Соединение формулы (I) также может применяться в смесях с другими агрохимическими средствами, такими как фунгициды, нематоциды или инсектициды, примеры которых приведены в The Pesticide Manual.

Соотношение в смеси соединения формулы (I) и смешиваемого компонента составляет предпочтительно от 1: 100 до 1000:1. 25

Смеси могут успешно применяться в вышеуказанных составах (в случае чего "активный ингредиент" относится к соответствующей смеси соединения формулы (I) со смешиваемым компонентом).

Соединения или смеси по настоящему изобретению также могут применяться в комбинации с одним или несколькими антидотами гербицидов. Примеры таких антидотов включают беноксакор, клоквинтосет (в том числе клоквинтосет-мексил), ципросульфамид, дихлормид, фенхлоразол (в том числе фенхлоразол-этил), фенклорим, флуксофеним, фурилазол, изоксадифен (в том числе изоксадифен-этил), мефенпир (в том числе мефенпир-диэтил), меткамифен и оксабетринил. 30

Особенно предпочтительны смеси соединения формулы (I) с ципросульфамидом, изоксадифен-этилом, клоквинтосет-мексиллом и/или меткамифеном.

5 Антидоты соединения формулы (I) также могут находиться в форме сложных эфиров или солей, как упоминается, например, в The Pesticide Manual, 16-е издание (BCPC), 2012. Ссылка на клоквинтосет-мексил также относится к его соли с литием, натрием, калием, кальцием, магнием, алюминием, железом, аммонием, четвертичным аммонием, сульфониом или фосфониом, как раскрыто в WO 02/34048.

10 Предпочтительно соотношение в смеси соединения формулы (I) и антидота составляет от 100:1 до 1:10, особенно от 20:1 до 1:1.

Настоящее изобретение, кроме того, дополнительно предусматривает способ контроля сорняков в месте произрастания, при этом указанный способ включает применение по отношению к месту произрастания достаточного для контроля сорняков количества композиции, содержащей соединение формулы (I). Более того, настоящее изобретение может дополнительно предусматривать способ избирательного контроля сорняков в месте произрастания, содержащем культурные растения и сорняки, при этом способ включает применение по отношению к месту произрастания достаточного для контроля сорняков количества композиции в соответствии с настоящим изобретением. "Контроль" означает уничтожение, подавление или замедление роста или предупреждение или подавление прорастания. Следует отметить, что соединения по настоящему изобретению демонстрируют намного улучшенную избирательность по сравнению с известными подобными по структуре соединениями. Обычно растениями, подлежащими контролю, являются нежелательные растения (сорняки). "Место произрастания" означает территорию, на которой растения произрастают или будут произрастать. Применение может быть осуществлено в отношении места произрастания до появления всходов и/или после появления всходов культурного растения. Некоторые культурные растения могут обладать природной толерантностью к гербицидным эффектам соединений формулы (I). Предпочтительные культурные растения включают маис, пшеницу, ячмень, сою и рис.

30 Нормы применения соединений формулы I могут изменяться в широких пределах и зависят от особенностей почвы, способа применения (до или после появления всходов; протравливание семян; применение по отношению к борозде для семян; применение при беспашотной обработке и т. д.), культурного растения, сорняка(-ов), подлежащего(-их) контролю, преобладающих климатических условий и других

факторов, согласно которым регулируют способ применения, время применения и целевую сельскохозяйственную культуру. Соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением обычно применяют при норме от 10 до 2500 г/га, в частности от 25 до 1000 г/га, более конкретно от 25 до 250 г/га.

5 Применение обычно выполняют посредством распыления композиции, как правило, с помощью установленного на тракторе опрыскивателя для больших площадей, но также могут применяться другие способы, такие как опыление (для порошков), капельный полив или орошение.

10 Следует понимать, что культурные растения также включают те культурные растения, которым придали толерантность к другим гербицидам или классам гербицидов (например, ингибиторам ALS, GS, EPSPS, PPO, HPPD, PDS и ACCазы) с помощью традиционных способов селекции или с помощью генетической инженерии. Примером сельскохозяйственной культуры, которой придали толерантность к имидазолинонам, например имазамоксу, с помощью традиционных способов селекции,
15 является сурепица (канола) Clearfield®. Примеры сельскохозяйственных культур, которым придали толерантность к гербицидам с помощью способов генетической инженерии, включают, например, устойчивые к глифосату и глюфосинату сорта маиса, коммерчески доступные под торговыми названиями RoundupReady® и LibertyLink®. Соединения по настоящему изобретению также могут применяться в отношении
20 сельскохозяйственных культур, которые толерантны к SDPS-ингибирующим гербицидам, таким как описанные в WO 2020/236790.

 Также под культурными растениями следует понимать те, которым придали устойчивость к вредным насекомым с помощью способов генетической инженерии, например, Bt-маис (устойчивый к мотыльку кукурузному), Bt-хлопчатник (устойчивый
25 к долгоносику хлопковому), а также разновидности Bt-картофеля (устойчивые к колорадскому жуку). Примерами Bt-маиса являются гибриды маиса Bt 176 NK® (Syngenta Seeds). Токсин Bt представляет собой белок, который в природе образуют почвенные бактерии *Bacillus thuringiensis*. Примеры токсинов или трансгенных растений, способных синтезировать такие токсины, описаны в EP-A-451878, EP-A-
30 374753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 и EP-A-427529. Примерами трансгенных растений, содержащих один или несколько генов, кодирующих устойчивость к насекомым, и экспрессирующих один или несколько токсинов, являются KnockOut® (маис), Yield Gard® (маис), NuCOTIN33B® (хлопчатник), Bollgard® (хлопчатник), NewLeaf® (разновидности картофеля), NatureGard® и

Protexcta®. Растительные культуры или их семенной материал могут быть как устойчивым к гербицидам, так и одновременно устойчивыми к поеданию насекомыми (трансгенные объекты с “пакетированными” генами). Например, семя может обладать способностью экспрессировать инсектицидный белок Cry3, в то же время будучи 5 толерантным к глифосату.

Также следует понимать, что культурные растения включают те, которые получены с помощью традиционных способов селекции или генетической инженерии и обладают так называемыми привнесенными признаками (например, улучшенной стабильностью при хранении, более высокой питательной ценностью и улучшенным 10 вкусом).

Композиции могут применяться для контроля нежелательных растений (обобщенно "сорняков"). Сорняки, подлежащие контролю, могут быть представлены как видами однодольных растений, например, *Agrostis*, *Alopecurus*, *Avena*, *Brachiaria*, *Bromus*, *Cenchrus*, *Cyperus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Eleusine*, *Lolium*, *Monochoria*, 15 *Rottboellia*, *Sagittaria*, *Scirpus*, *Setaria* и *Sorghum*, так и видами двудольных растений, например *Abutilon*, *Amaranthus*, *Ambrosia*, *Chenopodium*, *Chrysanthemum*, *Conyza*, *Galium*, *Ipomoea*, *Nasturtium*, *Sida*, *Sinapis*, *Solanum*, *Stellaria*, *Veronica*, *Viola* и *Xanthium*.

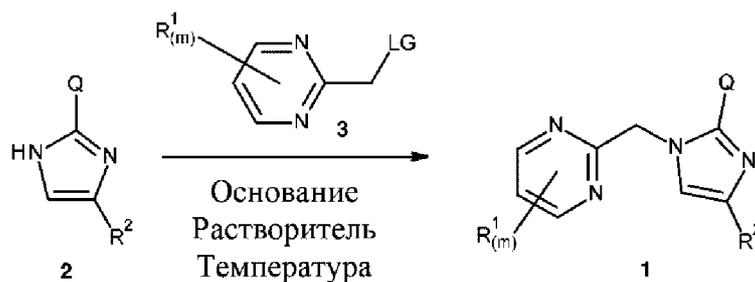
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (I), определенного в данном документе, в качестве гербицида.

20 **Способы получения соединений формулы (I)**

Способы получения соединений, например соединения формулы (I) (которые необязательно могут быть представлены их агрохимически приемлемой солью), описаны далее и формируют дополнительные аспекты настоящего изобретения.

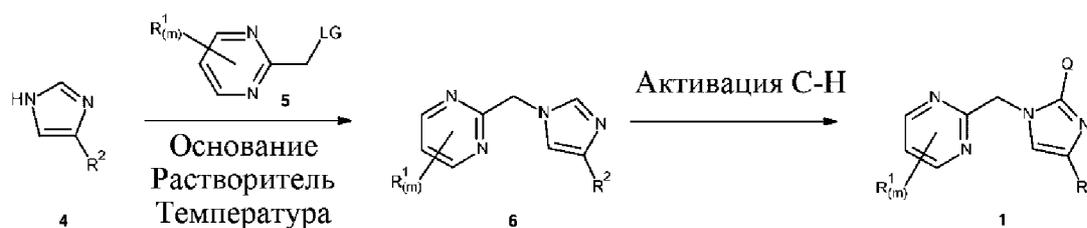
Как показано на схеме 1, соединение формулы (I) может быть получено путем 25 нуклеофильного замещения при нагревании арилимидазола формулы 2 в подходящем растворителе, таком как сульфолан или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как карбонат калия или цезия, с соединением формулы 3 (где LG представляет собой галоген). Реакция, как правило, проводится при температуре, находящейся в диапазоне от 50 до 110°C. Условия для образования имидазольных 30 соединений формулы 2 хорошо задокументированы в литературе (см., например, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 2165 и *Synthetic Communications*, 2020, 50, 700).

Схема 1



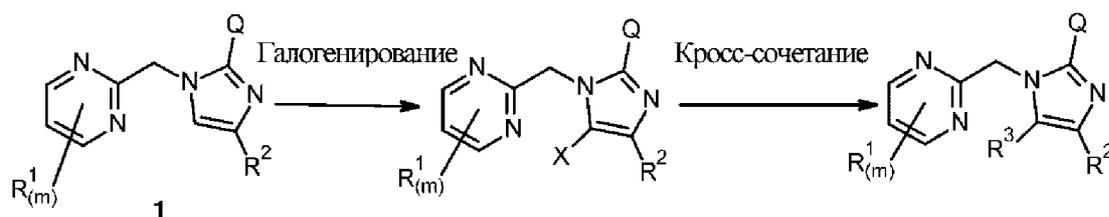
В качестве альтернативы, как показано на схеме 2, для получения соединений формулы (I) может применяться химизм на основе “активации C-H”. Сперва соединение формулы 4 может быть превращено в соединение формулы 6 путем нуклеофильного замещения при нагревании в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как карбонат калия или цезия, с соединением формулы 5 (где LG представляет собой галоген). Затем полученный алкилированный имидазол формулы 6 может быть арилирован с применением способов активации C-H, как указано в *Synlett*, **2020**, 31, 1015.

10 Схема 2



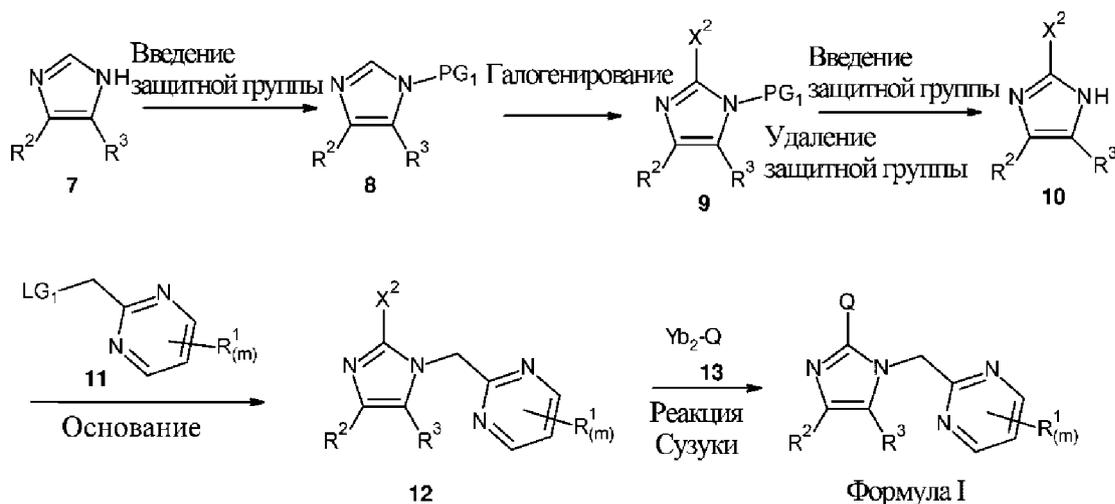
Соединения формулы (I) могут быть дополнительно галогенированы с помощью подходящего галогенирующего средства, такого как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил. Затем галогены могут быть дополнительно функционализированы посредством способов, описанных в литературе (*Bioorg Med Chem Lett.* **2020**; 30; 1269282; WO 2020/132269, **2020**).

20 Схема 3



В качестве альтернативы соединения формулы I, где Q, R², R³ и R^{1(m)}, являются такими, как определено в формуле I выше, могут быть получены согласно схеме 4.

Схема 4



- 5 На схеме 4 соединения формулы I могут быть получены посредством реакции кросс-сочетания Сузуки между соединениями формулы 12, где X² представляет собой уходящую группу, такую как, например, хлор, бром или йод, и соединениями формулы Yb₂-Q 13, где Q является таким, как определено в формуле I выше, и Yb₂ может представлять собой функциональную группу на основе бора, такую как, например,
- 10 B(OH)₂ или B(OR_{b2})₂, где R_{b2} может представлять собой C₁-C₄алкильную группу, или две группы OR_{b2} вместе с атомом бора могут образовывать пятичленное кольцо, как, например, сложный пинаколовый эфир бороновой кислоты. Реакция может быть катализируема с помощью катализатора на основе палладия, например тетракис(трифенилфосфин)палладия(0),
- 15 (1,1'бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладия-дихлорметана (комплекс 1:1) или хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos палладацикл), в присутствии основания, такого как карбонат натрия, трикалия фосфат или фторид цезия, в растворителе или смеси растворителей, таких как, например, диоксан, 2-метилтетрагидрофуран, ацетонитрил,
- 20 N,N-диметилформамид, смесь 1,2-диметоксиэтана и воды, или смесь диоксан/вода, или смесь толуол/вода, предпочтительно в инертной атмосфере. Температура реакции предпочтительно может находиться в диапазоне от комнатной температуры до точки кипения реакционной смеси, или реакция может быть проведена под воздействием микроволнового излучения. Такие реакции Сузуки хорошо известны специалистам в
- 25 данной области техники.

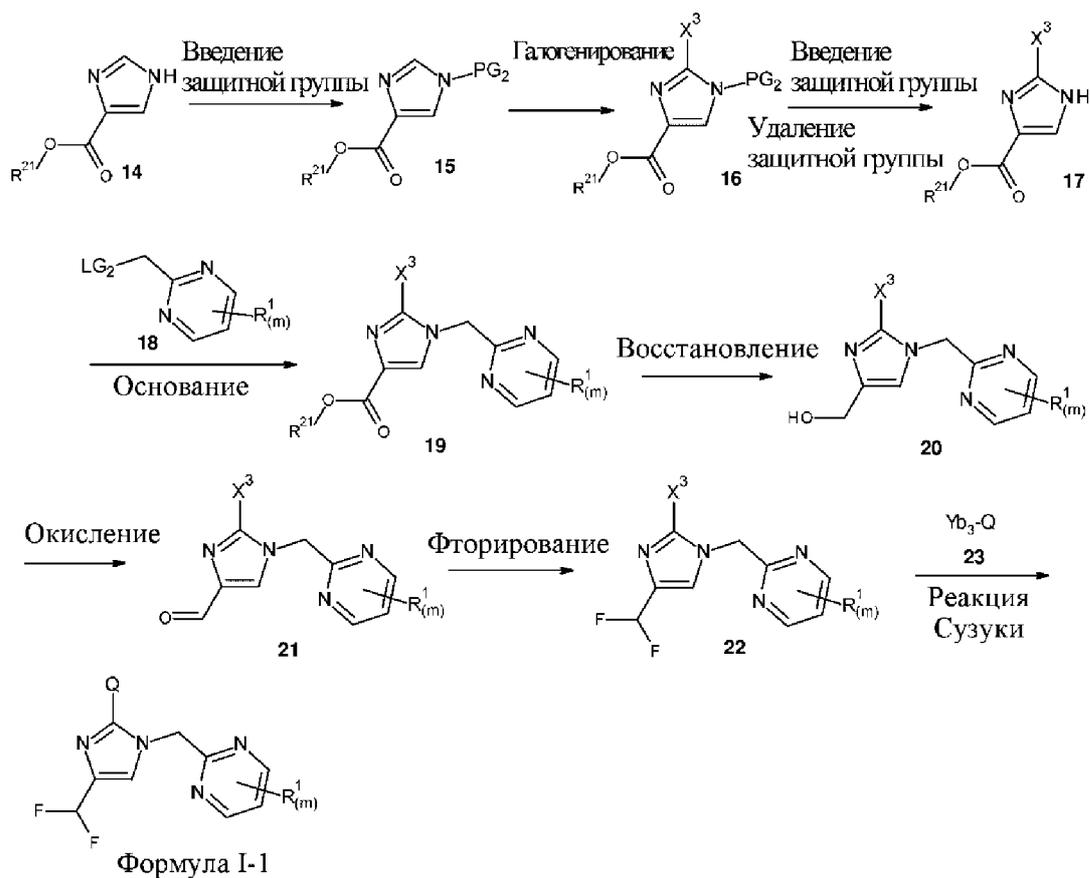
Соединения формулы **12** могут быть получены посредством проведения реакции алкилирования соединений формулы **10** с соединениями формулы **11**, где LG₁ представляет собой галоген, предпочтительно йод, бром или хлор (или содержащую псевдогалоген уходящую группу, такую как (галоген)алкил, или сложный фениловый эфир сульфокислоты, например трифлат), в присутствии основания, такого как гидрид натрия или гидрид щелочноземельного металла, карбоната (например, карбоната натрия, карбоната калия или карбоната цезия) или гидроксида, необязательно в присутствии йодида калия, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан, вода, N,N-диметилформамид DMF, сульфолан, N,N-диметилацетамид или ацетонитрил и т. п., при значениях температуры от 0 до 120°C, с помощью процедур, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Соединения формулы **10** могут быть получены посредством реакции удаления защитной группы у соединений формулы **9**, где PG₁ представляет собой N-защитную группу, например ацетил, триметилсилилэтоксиметил (SEM), трет-бутилоксикарбонил среди прочих защитных групп для аминогруппы. Такие реакции хорошо известны специалистам в данной области техники, и они могут быть проведены, например, с применением катализа основанием или катализа кислотой, такой как HCl. Соединения формулы **9** могут быть получены из соединений формулы **8** с помощью реакции галогенирования. Такие реакции могут быть проведены в виде двухстадийной процедуры, которая включает металлизирование с применением сильного основания, такого как бутиллитий, трет-бутиллитий, тетраметилпиперидид лития, диизопропиламид лития среди прочих оснований, и гашение с помощью соответствующего требуемого галогенирующего реагента, такого как молекулярный йод, бром или хлор. В качестве альтернативы реакции галогенирования могут быть проведены в одну стадию при условиях радикальной реакции с применением галогенирующего реагента, такого как N-бромсукцинимид, в присутствии инициатора радикальной реакции, такого как азобисизобутиронитрил. Соединения формулы **8** могут быть получены из соединений формулы **7** посредством введения защитной группы. Такие реакции могут быть проведены в присутствии основания, такого как гидрид натрия, карбонат калия, карбонат натрия, и в присутствии подходящих реагентов для введения защитной группы, таких как 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид, ацетилхлорид, ди-трет-бутилдикарбонат, и в присутствии растворителя, такого как тетрагидрофуран, метанол, вода, ацетонитрил, диметилформамид.

Соединение формулы I-1 представляет собой соединение формулы I, где R^2 представляет собой $-CF_2H$, R^3 представляет собой $-H$, и Q и $R^1(m)$ являются такими, как определено в формуле I. Соединения формулы I-1 могут быть получены согласно схеме 5. На схеме 5 соединения формулы I-1 могут быть получены посредством реакции кросс-сочетания Сузуки между соединениями формулы **22**, где X^3 представляет собой уходящую группу, такую как, например, хлор, бром или йод, и соединениями формулы Yb_3-Q **23**, где Q является таким, как определено в формуле I выше, и Yb_3 может представлять собой функциональную группу на основе бора, такую как, например, $B(OH)_2$ или $B(OR_{b2})_2$, где R_{b2} может представлять собой C_1 - C_4 алкильную группу, или две группы OR_{b2} вместе с атомом бора могут образовывать пятичленное кольцо, как, например, сложный пинаколовый эфир бороновой кислоты, согласно процедуре, описанной на схеме 4, для превращения соединений формулы **12** в соединения формулы I.

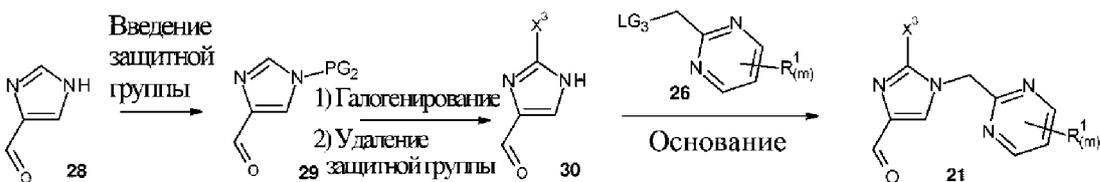
Соединения формулы **22** могут быть получены из соединений формулы **21** посредством реакций фторирования с применением фторирующих реагентов, таких как, среди прочего, трифторид диэтиламиносеры или трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры. Соединения формулы **21** могут быть получены из соединений формулы **20** посредством реакции окисления с применением окисляющих реагентов, таких как MnO_2 , SO_3 .пиридин, дихромат пиридиния или хлорхромат пиридиния среди прочих спиртоокисляющих реагентов.

Схема 5



В качестве альтернативы соединения формулы **21** могут быть получены согласно схеме **6**.

5 Схема 6



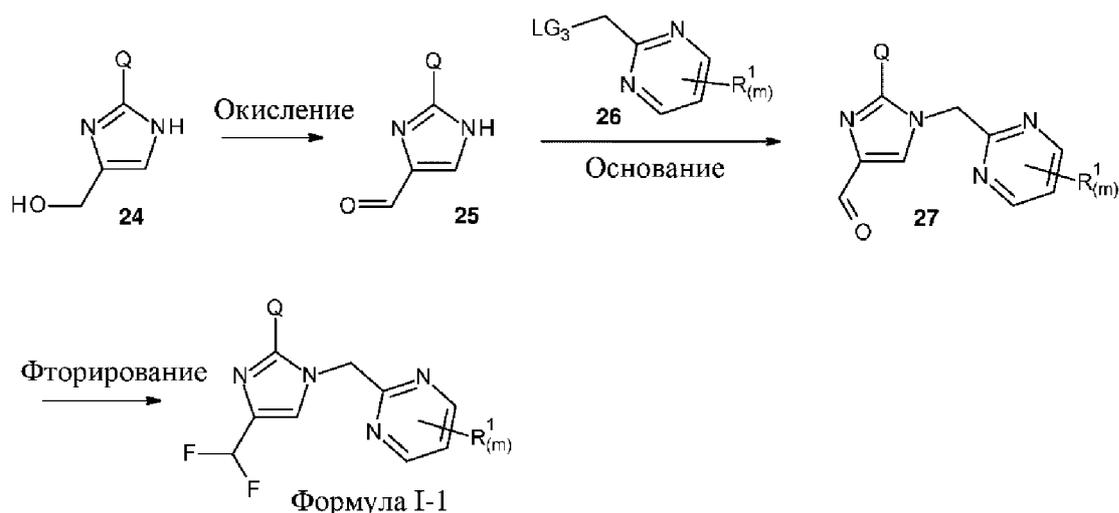
На схеме **6** соединения формулы **21** могут быть получены посредством проведения реакции соединений формулы **30** с соединениями формулы **26** согласно процедуре, аналогичной описанной на схеме **4** для превращения соединений формулы **10** в соединения формулы **12**. Соединения формулы **30** могут быть получены из соединений формулы **29** посредством галогенирования с последующей реакцией удаления защитной группы с N-группы. Реакции галогенирования могут быть проведены в одну стадию при условиях радикальной реакции с применением галогенирующего реагента, такого как N-бромсукцинимид, в присутствии инициатора радикальной реакции, такого как азобисизобутиронитрил. Реакции удаления защитной группы хорошо известны

специалистам в данной области техники, и они могут быть проведены, например, с применением катализа основанием или катализа кислотой, такой как HCl. Соединения формулы **29** могут быть получены из соединения формулы **28** посредством введения защитной группы. Такие реакции могут быть проведены в присутствии основания, такого как гидрид натрия, карбонат калия, карбонат натрия, и в присутствии подходящих реагентов для введения защитной группы, таких как 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид, ацетилхлорид, ди-трет-бутилдикарбонат, и в присутствии растворителя, такого как тетрагидрофуран, метанол, вода, ацетонитрил, диметилформамид.

Соединения формулы **20** могут быть получены из соединений формулы **19**, где R²¹ представляет собой C₁-C₆алкил, посредством реакций восстановления с применением восстановителей, таких как алюмогидрид лития или гидрид диизобутилалюминия. Соединения формулы **19** могут быть получены посредством проведения реакции соединений формулы **17** с соединениями формулы **18**, где LG₂ представляет собой галоген, предпочтительно йод, бром или хлор (или содержащую псевдогалоген уходящую группу, такую как (галоген)алкил, или сложный фениловый эфир сульфокислоты, например трифлат), в присутствии основания, такого как гидрид натрия или гидрид щелочноземельного металла, карбоната (например, карбоната натрия, карбоната калия или карбоната цезия) или гидроксида, необязательно в присутствии йодида калия, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан, вода, N,N-диметилформамид DMF, сульфолан, N,N-диметилацетамид или ацетонитрил и т. п., при значениях температуры от 0 до 120°C, с помощью процедур, хорошо известных специалистам в данной области техники. Соединения формулы **17** могут быть получены из соединений формулы **14** в три стадии (схема 5) согласно процедуре, аналогичной описанной на схеме 4 для превращения соединений формулы **7** в соединения формулы **10**.

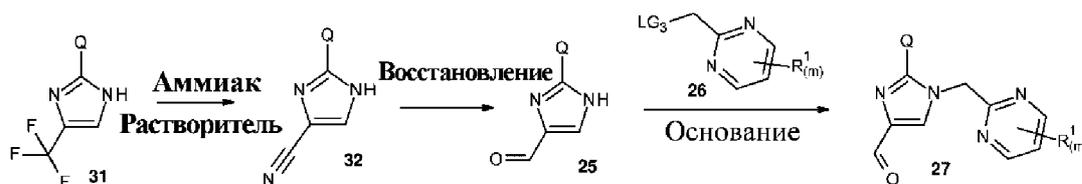
В качестве альтернативы соединения формулы I-1 могут быть получены согласно схеме 7.

Схема 7



На схеме 7 соединения формулы I-1 могут быть получены из соединений формулы **27** посредством реакции фторирования с применением фторирующих реагентов, таких как, среди прочего, трифторид диэтиламиносеры или трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры. Соединения формулы **27** могут быть получены посредством проведения реакции соединений формулы **25** с соединениями формулы **26**, где LG_3 представляет собой галоген, предпочтительно йод, бром или хлор (или содержащую псевдогалоген уходящую группу, такую как (галоген)алкил, или сложный фениловый эфир сульфокислоты, например трифлат), в присутствии основания, такого как гидрид натрия или гидрид щелочноземельного металла, карбоната (например, карбоната натрия, карбоната калия или карбоната цезия) или гидроксида, необязательно в присутствии йодида калия, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан, вода, N,N-диметилформамид DMF, сульфолан, N,N-диметилацетамид или ацетонитрил и т. п., при значениях температуры от 0 до 120°C, с помощью процедур, хорошо известных специалистам в данной области техники. Соединения формулы **25** могут быть получены из соединений формулы **24** посредством реакции окисления с применением окисляющих средств, таких как MnO_2 , SO_3 .пиридин, дихромат пиридиния или хлорхромат пиридиния среди прочих спиртоокисляющих реагентов. Соединения формулы **24** могут быть получены согласно процедуре, описанной в литературе, например, в J. Med. Chem. 1995, 38, 2251-2255.

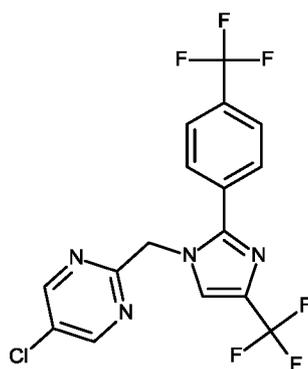
В качестве альтернативы соединения формулы **27** могут быть получены согласно схеме **8**. На схеме **8** соединение формулы **27** может быть получено посредством проведения реакции соединений формулы **25** с соединениями формулы **26** согласно процедуре, аналогичной описанной на схеме 4 для превращения соединений формулы **10** в соединения формулы **12**.

Схема 8

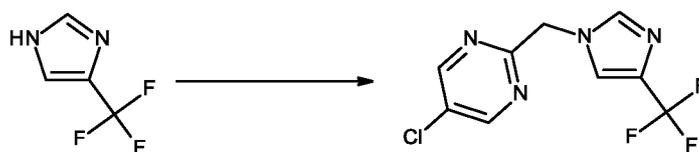
Соединение формулы **25** может быть получено посредством проведения реакции соединения формулы **32** с подходящим восстановителем, таким как гидрид диизобутилалюминия. Соединение формулы **32** может быть получено посредством проведения реакции соединения формулы **31** с гидроксидом аммония или подобными иными заместителями аммиака для преобразования трифторметильной группы в цианогруппу. Такие реакции хорошо задокументированы в литературе (см., например, Matthews, D. P.; Whitten, J. P.; McCarthy, J. R. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3228). Синтез имидазольных соединений формулы **31** хорошо задокументированы в литературе (см., например, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 2165 и *Synthetic Communications*, 2020, 50, 700).

В следующих неограничивающих примерах предусмотрены конкретные способы синтеза иллюстративных соединений по настоящему изобретению, указанных в таблице 1 ниже.

Пример 1. 5-Хлор-2-[[4-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]пиримидин (соединение 1.001).



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-[[4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина



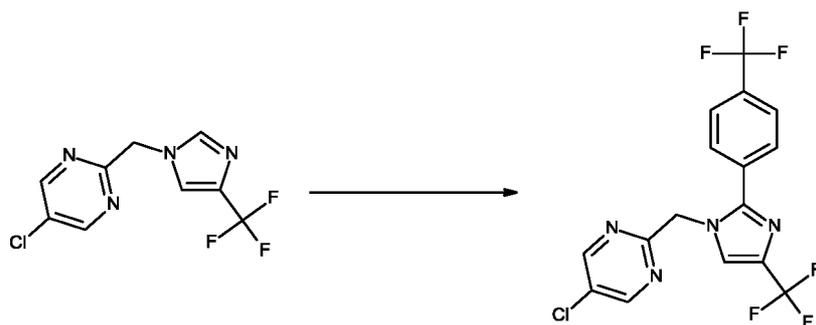
20

Смесь 4-(трифторметил)-1H-имидазола (204 мг, 1,469 ммоль), карбоната калия (603 мг, 4,363 ммоль) и гидрохлорида 5-хлор-2-(хлорметил)пиримидина (365 мг, 1,738 ммоль) в

смеси ацетонитрила (4,8 мл) и воды (0,04 мл) перемешивали при 80°C в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Остатки подвергали колоночной флэш-хроматографии с получением 5-хлор-2-[[4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина (275 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества.

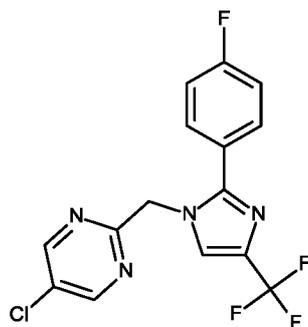
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,96 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,58 (s, 2H)

Стадия 2. Синтез 5-хлор-2-[[4-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]пиримидина (соединение 1.001).

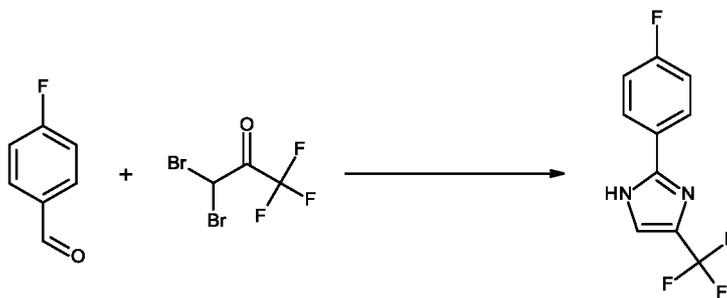


Смесь 5-хлор-2-[[4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина (48 мг, 0,174 ммоль), 1-йод-4-(трифторметил)бензола (33 мкл, 0,217 ммоль), йодида меди(I) (69 мг, 0,362 ммоль), ацетата палладия(II) (3 мг, 0,013 ммоль), трифенилфосфина (5 мг, 0,019 ммоль) и DBU (56 мкл, 0,361 ммоль) в 1,4-диоксане (1,20 мл) подвергали облучению микроволновым излучением при температуре не выше 140°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Остатки подвергали колоночной флэш-хроматографии с получением 5-хлор-2-[[4-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]пиримидина (33 мг, 44%) в виде оранжевого твердого вещества.

Пример 2. 5-Хлор-2-[[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидин (соединение 1.008).



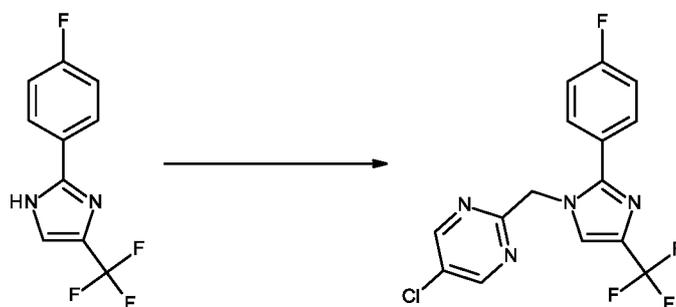
Стадия 1. Синтез 2-(4-фторфенил)-5-трифторметил-1H-имидазола



Раствор ацетата натрия (866 мг, 10,5 ммоль) и 1,1-дибром-3,3,3-трифторацетона (695 мкл, 4,84 ммоль) в воде (4,0 мл) перемешивали при 100°C перед охлаждением до комнатной температуры. Смесь обрабатывали водным раствором аммиака (4,0 мл, 35 ммоль, 35 мас. %) и раствором 4-фторбензальдегида (430 мкл, 4,01 ммоль) в метаноле (4,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Остатки подвергали колоночной флэш-хроматографии с получением 2-(4-фторфенил)-5-трифторметил-1H-имидазола (488 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 9,65 (br s, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H)

Стадия 2. Синтез 5-хлор-2-[[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина (соединение 1.008).

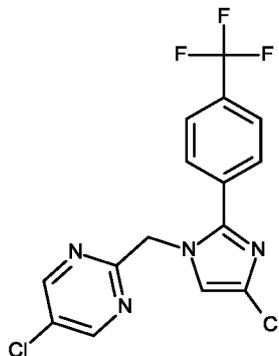


15 Смесь 2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазола (61 мг, 0,252 ммоль), гидрохлорида 5-хлор-2-(хлорметил)пиримидина (62 мг, 0,295 ммоль) и карбоната калия (111 мг, 0,803 ммоль) в сульфолане (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой, экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром и концентрировали. Остатки подвергали колоночной

20 хроматографии с обращенной фазой с получением 5-хлор-2-[[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина (73 мг, 77%) в виде бежевого твердого вещества.

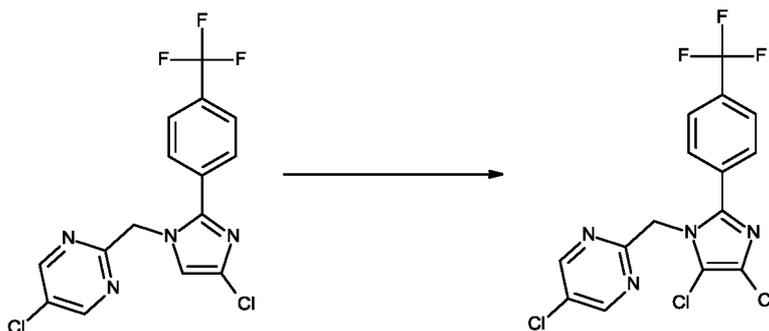
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ) δ = 8,72 (s, 2H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 5,35 (s, 2H)

Пример 3. 5-Хлор-2-[[4,5-дихлор-2-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]пиримидин (соединение 1.013)



5

Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-[[4,5-дихлор-2-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]пиримидина



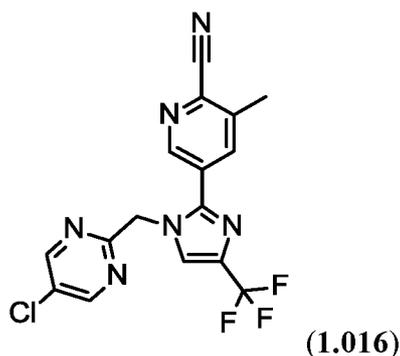
10 Раствор N-хлорсукцинимиды (41 мг, 0,301 ммоль) и 5-хлор-2-[[4-хлор-2-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]пиримидина (44 мг, 0,112 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Остатки подвергали колоночной флэш-хроматографии с получением 5-хлор-2-[[4,5-

15 дихлор-2-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]пиримидина (18 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества.

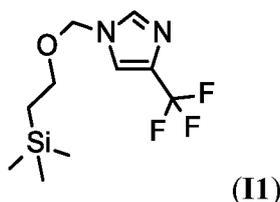
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 8,71 (s, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 5,40 (s, 2H)

Пример 4. Получение 5-[1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрила (1.016)

20



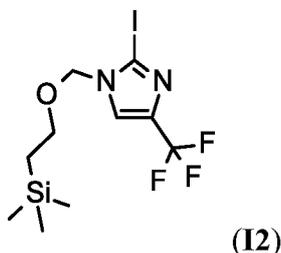
Стадия 1. Получение триметил-[2-[[4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метокси]этил]силана, (I1)



5 К суспензии 4-(трифторметил)-1H-имидазола (3,07 г, 22,6 ммоль) и карбоната калия (9,14 г, 66,1 ммоль) в ацетонитриле (35,4 мл) добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (5,8 мл, 33 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь
10 загружали дополнительное количество 2-(хлорметокси)этилтриметилсилана (1,9 мл, 11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 4 часов. По завершению смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-60% этилацетата в циклогексане с получением триметил-[2-[[4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метокси]этил]силана, **I1**, в виде бесцветного масла (2,74 г, выход 46%).

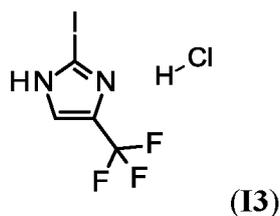
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,65 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,63 - 3,34 (m, 2H), 1,02 - 0,83 (m, 2H), 0,01 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 2-[[2-йод-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана, (I2)



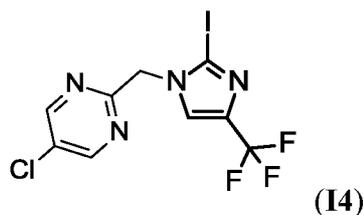
К раствору триметил-[2-[[4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метокси]этил]силана, **I-1** (5,31 г, 19,9 ммоль), в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 10,0 мл, 25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, обрабатывали раствором йода (5,82 г, 22,9 ммоль) в тетрагидрофуране (26 мл) и обеспечивали перемешивание в течение часа. По завершению обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры, а затем ее гасили с помощью водного раствора тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-50% этилацетата в циклогексане с получением 2-[[2-йод-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана, **I2**, в виде бледно-желтого твердого вещества (6,90 г, выход 88%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,47$ (q, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 1,00 - 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)

Стадия 3. Получение гидрохлорида 2-йод-4-(трифторметил)-1H-имидазола, (**I3**)



К раствору 2-[[2-йод-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метокси]этилтриметилсилана, **I-2** (7,2 г, 18 ммоль), в этаноле (70 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (12 М в деионизированной воде, 7,35 мл, 88 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 29 часов, охлаждали и концентрировали с получением гидрохлорида 2-йод-4-(трифторметил)-1H-имидазола, **I-3**, в виде желтого твердого вещества (5,50 г, выход 95%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 7,80$ (q, 1H)

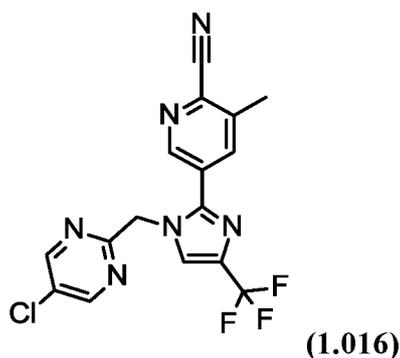
Стадия 4. Получение 5-хлор-2-[[2-йод-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, (**I4**)



К смеси гидрохлорида 2-йод-4-(трифторметил)-1H-имидазола, **I-3** (348 мг, 1,166 ммоль), и йодида калия (37 мг, 0,223 ммоль) добавляли ацетонитрил (5,25 мл),

карбонат калия (536 мг, 3,878 ммоль), воду (0,18 мл) и гидрохлорид 5-хлор-2-(хлорметил)пиримидина (279 мг, 1,329 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение одного часа. Смесь охлаждали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-100% этилацетата в циклогексане с получением 5-хлор-2-[[2-йод-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **I-4**, в виде бледно-желтого твердого вещества (381 мг, выход 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,69 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 5,34 (s, 2H).

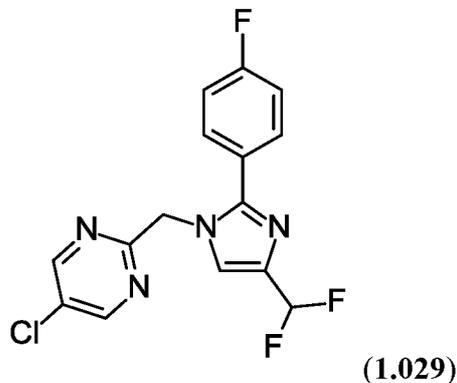
Стадия 5. Получение 5-[1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрила, (1.016)



К смеси [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), заключенного в комплекс с дихлорметаном (37 мг, 0,0453 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (286 мг, 1,13 ммоль), ацетата калия (221 мг, 2,25 ммоль) и 5-бром-3-метилпиридин-2-карбонитрила (180 мг, 0,914 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2,4 мл) и полученную реакционную смесь нагревали под воздействием микроволнового излучения до 100°C в течение часа. К данной смеси добавляли 5-хлор-2-[[2-йод-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидин, **I4** (246 мг, 0,633 ммоль), в виде раствора в 1,4-диоксане (1 мл) и трехосновном фосфате калия (1,0 М в воде, 1,60 мл, 1,60 ммоль) и реакционную смесь нагревали под воздействием микроволнового излучения до 80°C в течение 8 часов. Смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-50% этилацетата в циклогексане. Затем остатки подвергали колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле С-18 с применением 30-70% ацетонитрила в воде, в том числе с 0,1% муравьиной кислотой, с получением 5-[1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]-4-(трифторметил)имидазол-2-ил]-3-метилпиридин-2-карбонитрила, **1.016**, в виде белого твердого вещества (96 мг, выход

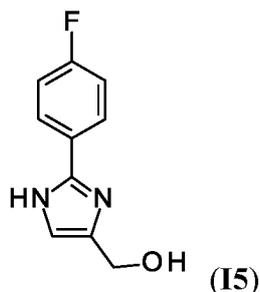
40%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,94$ (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Пример 5. Получение 5-хлор-2-[[4-(дифторметил)-2-(4-фторфенил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, (1.029)



5

Стадия 1. Получение [2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил]метанола, (15)



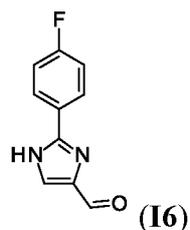
10

15

20

В круглодонную колбу объемом 500 мл с магнитной мешалкой добавляли гидрохлорид 4-фторбензамидина (5,104 г, 28,35 ммоль), димер 1,3-дигидроксиацетона (5,4 г, 29 ммоль), раствор гидроксида аммония (140 мл, 35 мас. %) и хлорид аммония (6,23 г, 116 ммоль). Устанавливали холодильник и перемешиваемую смесь нагревали до 45°C . Через 24 часа обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Водную фазу подкисляли до pH 6 с помощью 2 М HCl (100 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные коричневые органические слои концентрировали *in vacuo* на твердых средах для колоночной хроматографии (0-100% 3:1 этилацетат:этанол в циклогексане). Фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением [2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил]метанола, **15** (3,13 г, чистота 90%, выход 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 12,62 - 12,21$ (m, 1H), 8,07 - 7,88 (m, 2H), 7,36 - 7,19 (m, 2H), 7,11 - 6,80 (m, 1H), 5,23 - 4,76 (m, 1H), 4,42 (br s, 2H)

Стадия 2. Получение 2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-карбальдегида, 16:



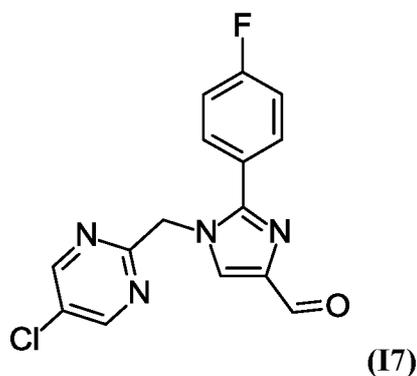
В круглодонную колбу объемом 100 мл с магнитной мешалкой добавляли [2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил]метанол, **15** (540 мг, 2,5287 ммоль), оксид марганца(IV) (3,03 г, 34,5 ммоль) и этилацетат (25 мл, 255 ммоль). Смесь перемешивали при

5 комнатной температуре. Через 48 часов реакционную смесь фильтровали через кизельгур и промывали этилацетатом (20 мл). Желтый фильтрат концентрировали *in vacuo*. Твердое вещество повторно растворяли в этилацетате и концентрировали *in vacuo* на твердых средах для колоночной хроматографии (40-100% этилацетата в циклогексане). Фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением бледно-

10 желтого твердого вещества (249 мг, 49%, чистота 95%), представляющего собой 2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-карбальдегид, **16** (249 мг, выход 49%) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 13,46 (br s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,11 (m, 3H), 7,35 (m, 2H)

Стадия 3. Получение 1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]-2-(4-фторфенил)имидазол-4-карбальдегида, (17)

15

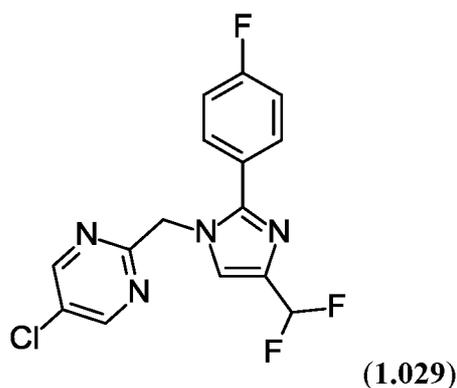


Во флакон для микроволновой обработки с магнитной мешалкой добавляли 2-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-карбальдегид, **16** (249 мг, 1,2439 ммоль), гидрохлорид 5-хлор-2-(хлорметил)пиримидина (341 мг, 1,6241 ммоль), карбонат калия (434 мг, 3,1401 ммоль), йодид калия (42 мг, 0,25 ммоль), ацетонитрил (3,8 мл) и воду (0,38 мл).

20 Смесь нагревали до 90°C в течение 2 часов в микроволновой печи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные оранжевые органические слои концентрировали *in vacuo* на твердых средах для колоночной хроматографии (30-80%

этилацетата в циклогексане). Фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением 1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]-2-(4-фторфенил)имидазол-4-карбальдегида, **I7** (273 мг, выход 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 9,94$ (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,40 (s, 2H).

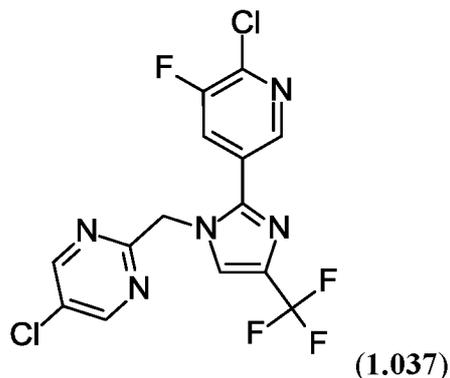
5 **Стадия 4. Получение 5-хлор-2-[[4-(дифторметил)-2-(4-фторфенил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, (1.029)**



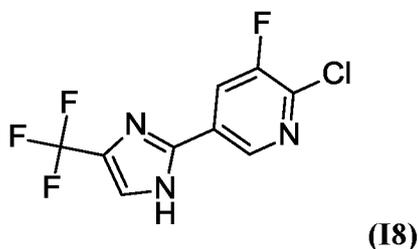
10 В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл с магнитной мешалкой добавляли 1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]-2-(4-фторфенил)имидазол-4-карбальдегид, **I7** (273 мг, 0,8189 ммоль). В колбе создавали вакуум и ее снова заполняли три раза азотом, затем добавляли дихлорметан (15 мл, 234 ммоль) и трифторид диэтиламиносеры (0,9 мл, 7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 67 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные оранжевые органические слои концентрировали *in vacuo* на твердых средах для колоночной хроматографии (0-40% этилацетата в циклогексане). Фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением оранжевого геля, представляющего собой 5-хлор-2-[[4-(дифторметил)-2-(4-фторфенил)имидазол-1-ил]метил]пиримидин (152,4 мг, выход 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 8,71$ (s, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,72 (t, 1H), 5,35 (s, 2H).

20

Пример 6. Получение 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, (1.037)

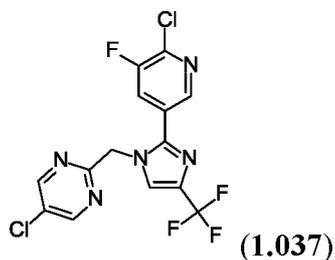


Стадия 1. Получение 2-хлор-3-фтор-5-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридина, 18.



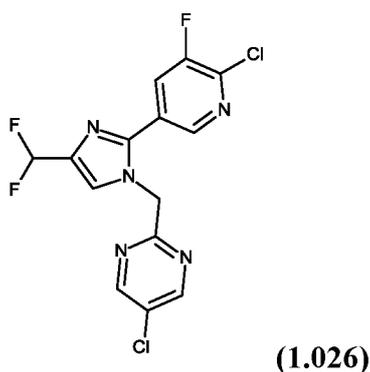
В круглодонную колбу с магнитной мешалкой добавляли гидрат ацетата натрия (1,207 г, 14,42 ммоль), воду (5,8 мл, 99 мас. %) и 1,1-дибром-3,3,3-трифторацетон (0,995 мл, 6,94 ммоль). Устанавливали холодильник и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 30 минут, а затем ее охлаждали с получением раствора 3,3,3-трифтор-2-оксопропаналя. В отдельную круглодонную колбу с магнитной мешалкой добавляли 6-хлор-5-фторпиридин-3-карбальдегид (971 мг, 5,7816 ммоль), метанол (15 мл) и водный раствор аммиака (5,8 мл, 51 ммоль, 35 мас. %) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, к ней по каплям добавляли раствор 3,3,3-трифтор-2-оксопропаналя (полученного выше) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч., а затем обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 X 20 мл). Органические слои собирали и концентрировали *in vacuo* и очищали посредством колоночной хроматографии (10% этилацетата в циклогексане). Фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением 2-хлор-3-фтор-5-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридина, **18** (794 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 13,60 (br s, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H).

Стадия 2. Получение 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, (1.037)

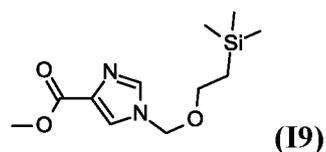


- 5 Во флакон для микроволновой обработки с магнитной мешалкой добавляли 2-хлор-3-фтор-5-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридин, **18** (485 мг, 1,7348 ммоль), гидрохлорид 5-хлор-2-(хлорметил)пиримидина (450 мг, 2,1432 ммоль), карбонат калия (598 мг, 4,3267 ммоль), ацетонитрил (10 мл), йодид калия (56 мг, 0,3373433 ммоль) и воду (1 мл). Смесь нагревали до 70°C в микроволновой печи в течение 2 часов.
- 10 Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* на твердых средах для колоночной хроматографии (0-40% этилацетата в циклогексане). Фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.037** (634 мг, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 8,74 (s, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,55 (q, 1H), 5,39 (s, 2H).

Пример 7. Получение 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, (1.026):



- 20 Стадия 1. Получение метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбоксилата, **19**:



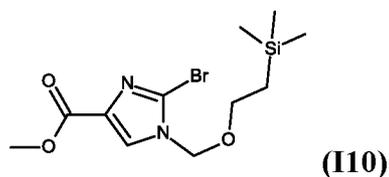
К раствору метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (5,00 г, 39,6 ммоль) в MeCN (75 мл) добавляли K₂CO₃ (13,7 г, 99,1 ммоль). Затем через капельную воронку добавляли по каплям 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (10 мл, 57 ммоль) с поддержанием

5 внутренней температуры реакционной смеси ниже 30°C. После завершения добавления реакцию смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaCl (75 мл) и добавляли EtOAc (50 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщ. раствором NaCl и концентрировали

10 на гранулированном целите. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в циклогексане в качестве элюента с получением метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбоксилата, **I9** (2,56 г, 25%), в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,74 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 1,04 - 0,75 (m,

15 2H), 0,00 (s, 9H)

Стадия 2. Получение метил-2-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбоксилата, I10:



К раствору метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбоксилата, **I9** (2,02 г, 7,88 ммоль), и *N*-бромсукцинимид (1,84 г, 10,1 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли AIBN (0,1 г, 0,60 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 М тиосульфата натрия (10 мл) и добавляли EtOAc (20 мл) и солевой раствор (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли,

25 промывали насыщ. раствором NaCl и концентрировали на гранулированном целите. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в циклогексане в качестве элюента с получением метил-2-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбоксилата,

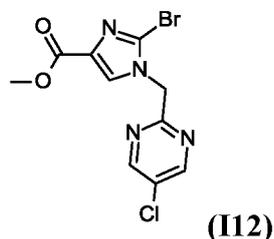
II0 (1,57 г, 59%), в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 7,78$ (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

Стадия 3. Получение гидрохлорида метил-2-бром-1H-имидазол-4-карбоксилата, II1:



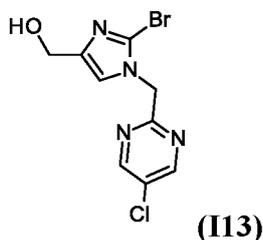
К раствору метил-2-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбоксилата, **II0** (1,57 г, 4,68 ммоль), в этаноле (40 мл) добавляли 12 М HCl (4,00 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в атмосфере N₂ в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением гидрохлорида метил-2-бром-1H-имидазол-4-карбоксилата, **II1** (1,15 г, выход 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta = 8,02$ (s, 1H), 3,91 (s, 3H)

Стадия 4. Получение метил-2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбоксилата, II2:



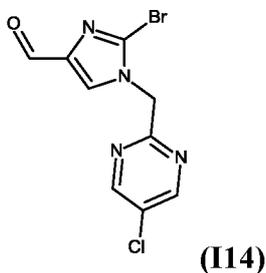
К перемешиваемой суспензии гидрохлорида метил-2-бром-1H-имидазол-4-карбоксилата, **II1** (1,15 г, 4,52 ммоль), и KI (0,15 г, 0,90 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K₂CO₃ (2,19 г, 15,8 ммоль) и H₂O (1,50 мл). Добавляли гидрохлорид 5-хлор-2-(хлорметил)пиримидина (1,14 г, 5,43 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. раствора NaCl (10 мл) и добавляли EtOAc (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщ. раствором NaCl и концентрировали на гранулированном целите. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в циклогексане в качестве элюента с получением метил-2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбоксилата, **II2** (1,36 г, 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 8,68$ (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)

Стадия 5. Получение [2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-ил]метанола, I13:



К раствору метил-2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбоксилата, **I12** (1,36 г, 3,90 ммоль), в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям 1,0 М DIBAL-H в гексане (11,70 мл, 11,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл), охлаждали до 0°C и гасили с помощью 467 мкл воды, затем добавляли 467 мкл 15%-го раствора NaOH в воде и 1,17 мл воды. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли целит и MgSO₄ и реакционную смесь фильтровали через воронку со спеченным фильтром при отсасывании. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением [2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-ил]метанола, **I13** (1,16 г, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 8,68 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,15 (s, 1H).

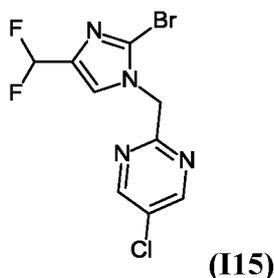
Стадия 6. Получение 2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, I14:



К раствору [2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-ил]метанола, **I13** (1,16 г, 3,44 ммоль), в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре добавляли MnO₂ (4,49 г, 51,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли MnO₂ (1,50 г, 17,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч.

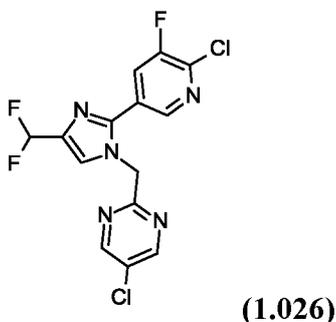
Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, **II4** (0,77 г, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 9,82$ (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 5,40 (s, 2H).

5 Стадия 7. Получение 2-[[2-бром-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]-5-хлорпиримидина, **II5**:



К раствору 2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, **II4** (0,77 г, 2,56 ммоль), в дихлорметане (50 мл), охлажденному до 0°C , добавляли по 10 каплям трифторид диэтиламиносеры (2,72 мл, 20,6 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 0°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (50 мл) и добавляли дихлорметан (25 мл). Фазы 15 разделяли и органические фазы концентрировали на гранулированном целите. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в циклогексане в качестве элюента с получением 2-[[2-бром-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]-5-хлорпиримидина, **II5** (0,45 г, 54%), в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,69$ (s, 2H), 7,37 (t, 1H), 6,64 (t, 1H), 5,36 (s, 2H).

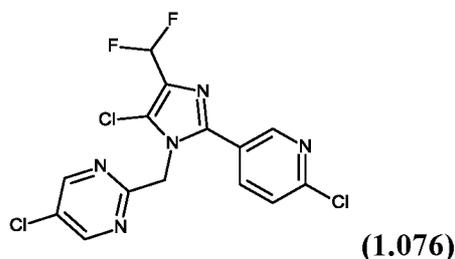
20 Стадия 8. Получение 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.026**:



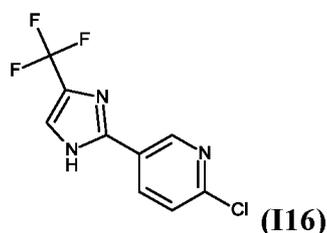
Во флакон для микроволновой обработки добавляли 2-[[2-бром-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]-5-хлорпиримидин, **II5** (0,040 г, 0,12 ммоль), 2-

хлор-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (0,041 г, 0,16 ммоль) и дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (5 мг, 0,006 ммоль). Сосуд помещали в атмосферу N₂ и герметично закрывали. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (0,50 мл) и трехосновный фосфат калия (1,0 М в воде) (0,30 мл, 0,30 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли и концентрировали на целите. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc/циклогексан в качестве элюента с последующей очисткой посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на диоксиде кремния C18 с применением градиента 30-100% MeCN в воде (с модификатором, представляющим собой 0,1% муравьиную кислоту) в качестве элюента с получением 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.026** (14 мг, 31%), в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,81 (s, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 5,56 (s, 2H).

Пример 8. Синтез 5-хлор-2-[[5-хлор-2-(6-хлор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, 1.076



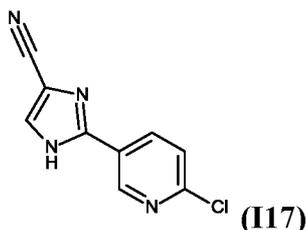
Стадия 1. Синтез 2-хлор-5-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридина, П16



К раствору ацетата натрия (1,5 г, 18 ммоль) в воде (10 мл) добавляли 1,1-дибром-3,3,3-трифторацетон-3,3-дибром-1,1,1-трифтор-пропан-2-он (2,3 г, 8,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К данному раствору добавляли водный раствор аммиака

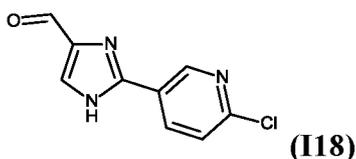
(5,0 мл), а затем медленно 6-хлорпиридин-3-карбальдегид (1,0 г, 7,1 ммоль) в метаноле (20 мл), и перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали в этилацетате (3 × 250 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (20:80) с получением 2-хлор-5-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридина, **II6**, в виде бледно-желтого твердого вещества (1,0 г, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,96 (d, 1 H) 8,32 (dd, 1 H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H).

Стадия 2. Синтез 2-(6-хлор-3-пиридил)-1H-имидазол-4-карбонитрила, **II7**



Смесь 2-хлор-5-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридина, **II6**, (0,5 г, 2,02 ммоль), метанола (2,5 мл) и водного раствора аммиака (4,8 мл, 30,291 ммоль) нагревали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (40:60) с получением 2-(6-хлор-3-пиридил)-1H-имидазол-4-карбонитрила, **II7** (0,4 г, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ ppm 8,93 (dd, 1 H), 8,32 (dd, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61 (dd, 1 H).

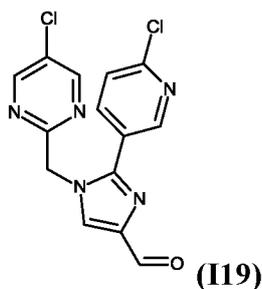
Стадия 3. Синтез 2-(6-хлор-3-пиридил)-1H-имидазол-4-карбальдегида, **II8**



К перемешиваемому раствору 2-(6-хлор-3-пиридил)-1H-имидазол-4-карбонитрила, **II7** (0,51 г, 2,4924 ммоль), в сухом тетрагидрофуране (10,2 мл) при -78°C добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия в толуоле (12 мл, 12,46 ммоль, 1 молярный раствор). Затем реакционную массу перемешивали при той же температуре в течение часа, обеспечивали достижение ею температуры 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную массу гасили с помощью 2 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Затем органический слой тщательно промывали водой, соевым раствором, высушивали на сульфате натрия и концентрировали с получением неочищенного материала. Остаток

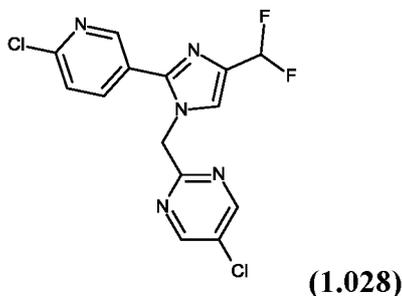
очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (30:70) с получением 2-(6-хлор-3-пиридил)-1H-имидазол-4-карбальдегида, **II8** (160 мг, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 9,83 (s, 1 H), 8,98 (d, 1 H), 8,38 (dd, 1 H), 8,08 (br s, 1 H), 7,63 (d, 1H).

5 Стадия 4. Синтез 2-(6-хлор-3-пиридил)-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, **II9**



К раствору 2-(6-хлор-3-пиридил)-1H-имидазол-4-карбальдегида, **II8** (0,16 г, 0,77 ммоль), в ацетонитриле (1,6 мл) добавляли карбонат калия (0,26 г, 1,92 ммоль), йодид калия (0,025 г, 0,15 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)пиримидин (0,15 г, 0,92 ммоль) и нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (20:80) с получением 2-(6-хлор-3-пиридил)-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, **II9** (0,2 г, 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 9,72 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,66 - 8,69 (m, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1H), 7,46 (dd, 1 H), 5,50 (s, 2 H).

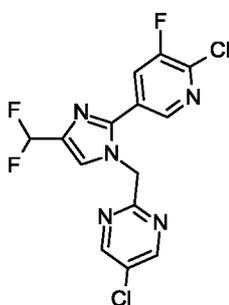
20 Стадия 5. Синтез 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.028**



К раствору 2-(6-хлор-3-пиридил)-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, **II9** (0,200 г, 0,56 ммоль), в дихлорметане (12 мл) добавляли трифторид

диэтиламиносеры (0,6 мл, 4,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (20:80) с получением 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.028** (120 мг, 56%). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,72 (s, 2 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 6,73 (t, 1 H), 5,37 (s, 2 H).

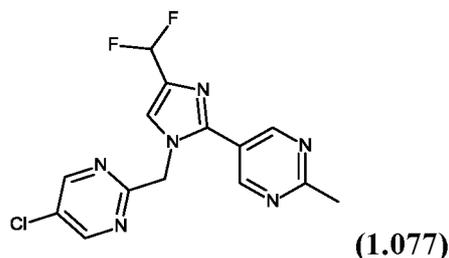
10 Стадия 6. Синтез 5-хлор-2-[[5-хлор-2-(6-хлор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.076**



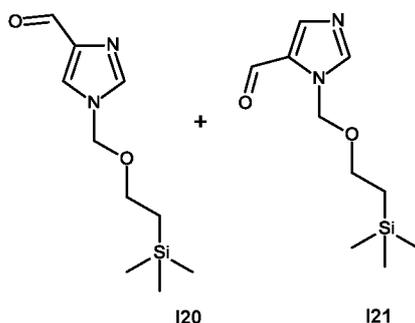
(1.076)

К раствору 5-хлор-2-[[2-(6-хлор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.028** (0,07 г, 0,19 ммоль), в ацетонитриле (1,4 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (0,035 г, 0,25 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу гасили с помощью 10% раствора тиосульфата натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного материала. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (20:80) с получением 5-хлор-2-[[5-хлор-2-(6-хлор-3-пиридил)-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.076**, в виде грязно-белого твердого вещества (45 мг, 58%). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ ppm 8,72 (s, 2 H), 8,51 (dd, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,45 (dd, 1H), 6,72 (t, 1 H), 5,43 (s, 2 H).

Пример 9. Синтез 5-хлор-2-[[4-(дифторметил)-2-(2-метилпиримидин-5-ил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, 1.077

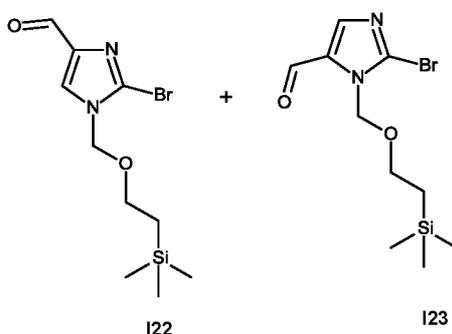


Стадия 1. Синтез 1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида и 3-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида, (I20 + I21)



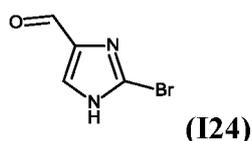
К раствору 1*H*-имидазол-4-карбальдегида (4,0 г, 42 ммоль) в тетрагидрофуране (42 мл) добавляли гидрид натрия (1,2 экв., 50 ммоль, 60 мас. %) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (8,5 г, 46 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Реакционную массу охлаждали до температуры <5°C, гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Затем органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного материала. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (30:70) с получением 1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида (7,65 г, выход 81%) в виде смеси, I20 и I21, с его изомером 3-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегидом в соотношении 2:1 соответственно. Основной изомер ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,90 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,47 - 3,54 (m, 2 H), 0,85 - 0,97 (m, 2 H), -0,05 - 0,01 (m, 9 H). Минорный изомер ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,79 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,59 - 3,65 (m, 2 H), 0,85 - 0,97 (m, 2 H), -0,05 - 0,01 (m, 9 H).

Стадия 2. Синтез 2-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида и 2-бром-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида, (I22 + I23)



- 5 К перемешиваемому раствору смеси 1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида, **I20** и **I21** (2,5 г, 11 ммоль), в тетрахлорметане (50 мл) добавляли азобисизобутиронитрил (0,093 г, 0,55 ммоль) с последующим добавлением *N*-бромсукцинимиды (2,2 г, 12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную массу охлаждали до комнатной
- 10 температуры, гасили с помощью 10% водного раствора тиосульфата натрия и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением смеси 2-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида, **I22**, и 2-бром-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида, **I23** (3,0 г, 9,8 ммоль, 89%), в
- 15 виде смолистой массы неочищенного материала. Основной изомер ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 3,47 - 3,61 (m, 2 H), 0,82 - 0,90 (m, 2 H), -0,10 - 0,04 (m, 9 H) и минорный изомер ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,62 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 5,41 (m, 2 H), 3,47 - 3,61 (m, 2 H), 0,82 - 0,90 (m, 2 H), -0,10 -
- 20 0,04 (m, 9 H)

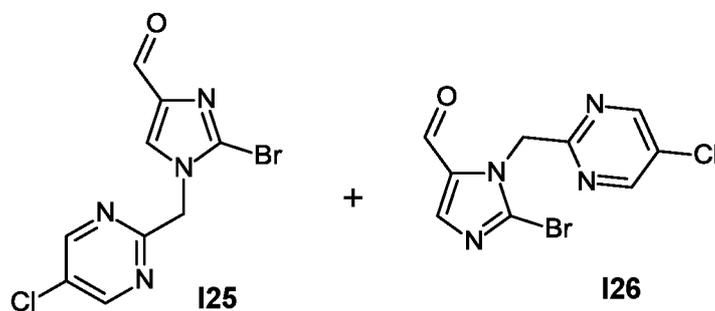
Стадия 3. Синтез 2-бром-1H-имидазол-4-карбальдегида, I24



- Смесь 2-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазол-4-карбальдегида, **I22** и **I23** (1,1 г, 3,6 ммоль), и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (4,2 мл, 54 ммоль) перемешивали
- 25 при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли твердый бикарбонат натрия при перемешивании до тех пор, пока pH не

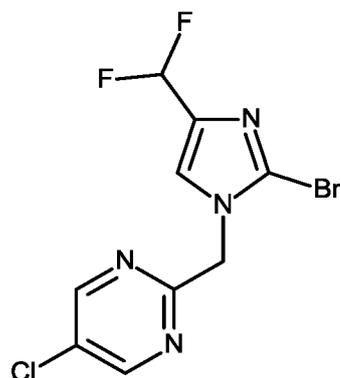
стал нейтральным. Реакционную массу перемешивали в течение 15 мин., затем экстрагировали этилацетатом (100 мл x 5). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного материала. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (30:70) с получением 2-бром-1H-имидазол-4-карбальдегида, **I24** (0,545 г, 2,96 ммоль, 82%), в виде смолистой массы, которая при выстаивании становилась твердой. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,64 (s, 1 H), 7,78 - 7,95 (m, 1 H).

Стадия 4. Синтез 2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, **I25**



К раствору 2-бром-1H-имидазол-4-карбальдегида, **I24** (0,4 г, 2,28 ммоль), в ацетонитриле (9,14 мл) добавляли карбонат калия (0,63 г, 4,57 ммоль), йодид калия (0,037 г, 0,23 ммоль) и 5-хлор-2-(хлорметил)пиримидин (0,45 г, 2,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (30:70) с получением смеси 2-бром-1-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, **I25**, и 2-бром-3-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]имидазол-4-карбальдегида, **I26** (0,455 г, 1,49 ммоль, 65%). Основной изомер **I25** ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,81 (s, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 5,40 (s, 2 H). Минорный изомер **I26** ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,80 (s, 1 H), 8,60 (s, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H).

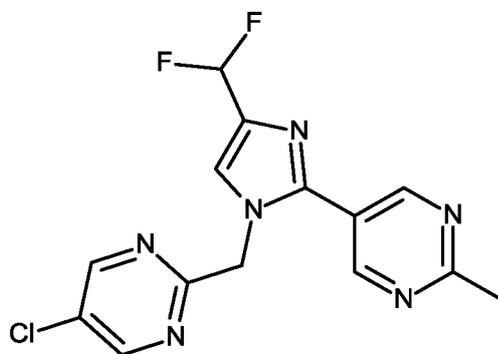
Стадия 5. Синтез 2-[[2-бром-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]-5-хлорпиримидина, **I27**



(I27)

К раствору 2-бром-1-[[5-хлорпиримидин-2-ил]метил]имидазол-4-карбальдегида, **I25** (0,45 г, 1,49 ммоль), в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли по каплям трифторид диэтиламиносеры (1,66 мл, 11,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно гасили с помощью раствора бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (25:75) с получением 2-[[2-бром-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]-5-хлорпиримидина, **I27** (0,234 г, 0,72 ммоль, 48%), в виде светло-коричневой густой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,68 (s, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 6,62 (t, 1 H), 5,35 (s, 2 H).

Стадия 6. Синтез 5-хлор-2-[[4-(дифторметил)-2-(2-метилпиримидин-5-ил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.077**



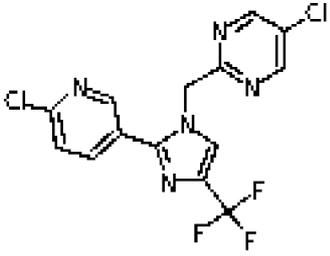
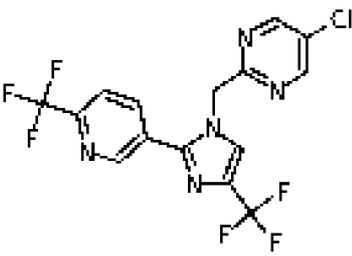
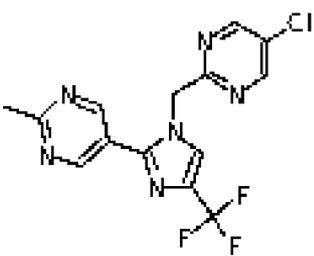
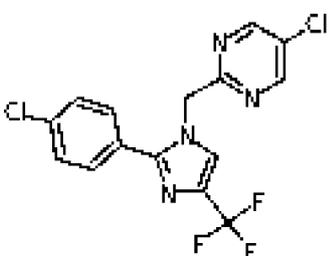
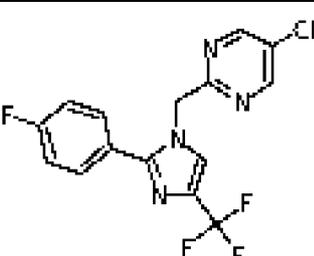
(1.077)

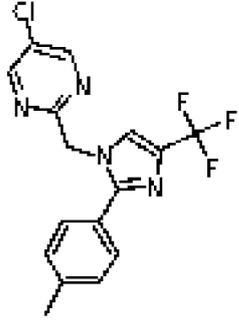
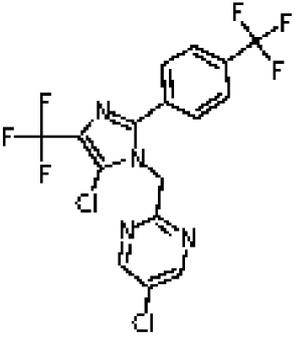
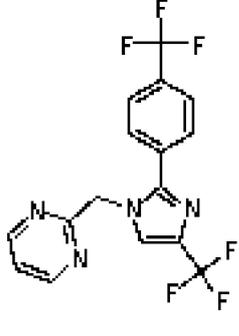
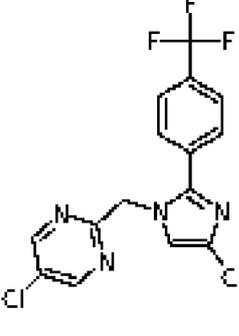
Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл добавляли 2-[[2-бром-4-(дифторметил)имидазол-1-ил]метил]-5-хлорпиримидин, **I27** (0,05 г, 0,15 ммоль), и (2-

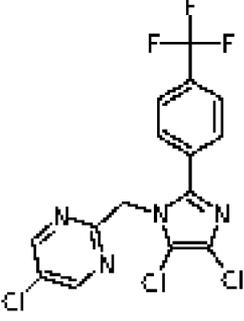
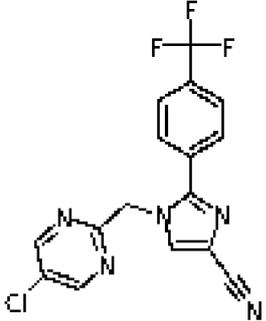
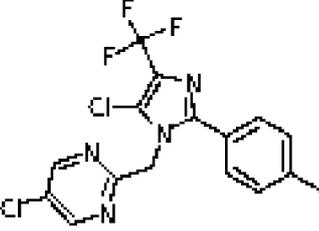
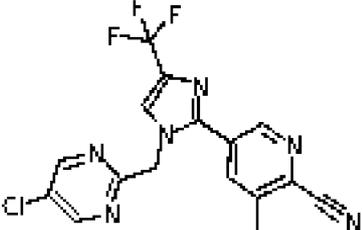
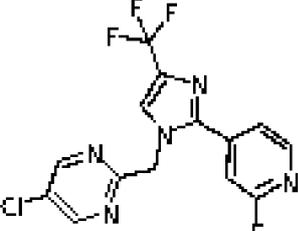
метилпиримидин-5-ил)бороновую кислоту (0,064 г, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл). К данной смеси добавляли трехосновный фосфат калия (0,084 г, 0,386 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,016 г, 0,0196 ммоль) и нагревали ее при 100°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию массу разбавляли с помощью 5 мл воды, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного материала. Остаток очищали с помощью диоксида кремния (200-400) с применением этилацетата и циклогексана (30:70) с получением 5-хлор-2-[[4-(дифторметил)-2-(2-метилпиримидин-5-ил)имидазол-1-ил]метил]пиримидина, **1.077** (0,03 г, 0,089 ммоль, 58%), который получали в виде смолистой массы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,02 (s, 2 H), 8,70 (s, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 6,71 (t, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 2,77-2,81 (s, 3 H).

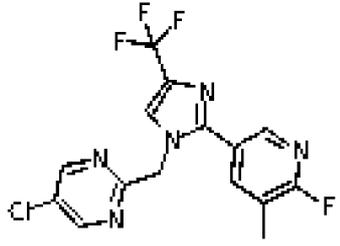
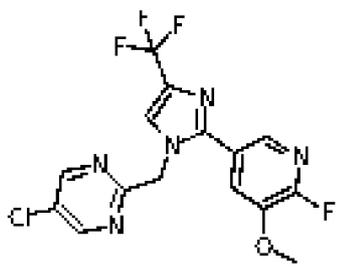
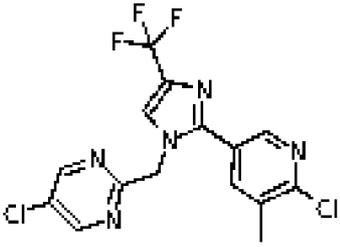
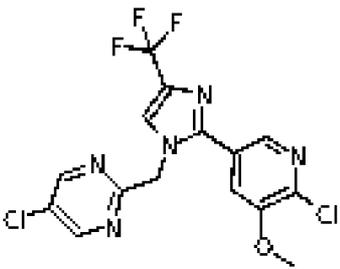
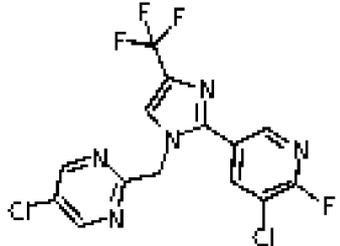
ТАБЛИЦА 1

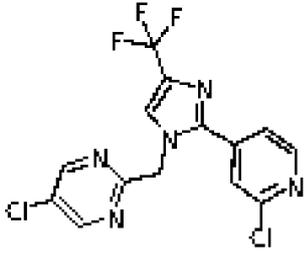
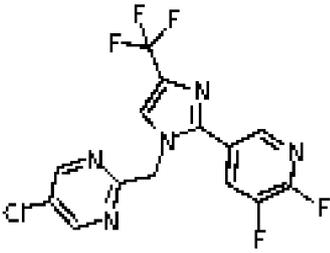
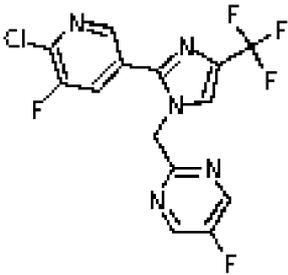
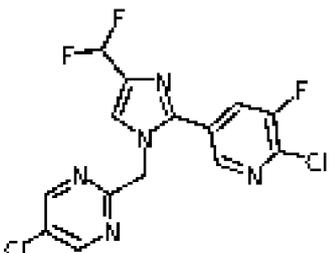
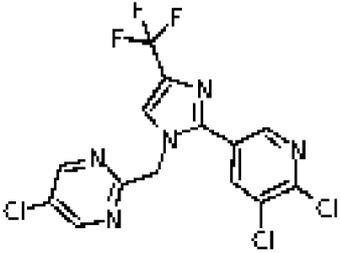
Соединение	СТРУКТУРА	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , если не указано иное)
1.001		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 8,73 (s, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 5,39 (s, 2H)
1.002		¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ) δ = 8,73 (s, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,39 (s, 2H)
1.003		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 9,41 (s, 2H), 8,75 (s, 2H), 7,64 - 7,62 (m, 1H), 5,41 (s, 2H)

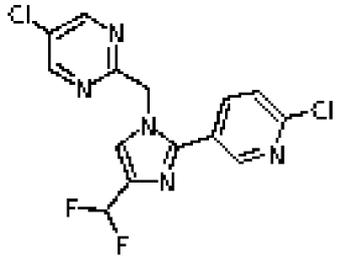
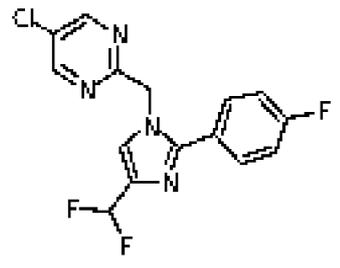
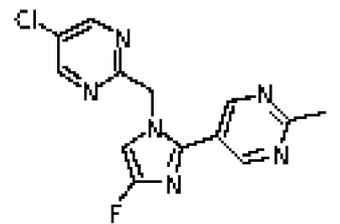
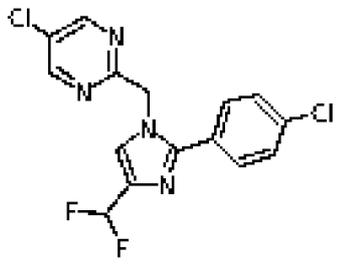
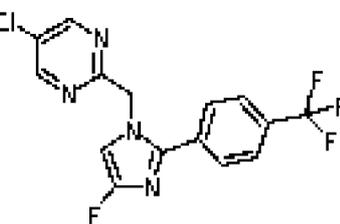
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.004		^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ) $\delta = 8,77$ (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,09 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,36 (s, 2H)
1.005		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 9,13$ (d, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,35 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,40 (s, 2H)
1.006		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 9,04$ (s, 2H), 8,72 (s, 2H), 7,56 (q, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,81 (s, 3H)
1.007		^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ) $\delta = 8,72$ (s, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 5,35 (s, 2H)
1.008		^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ) $\delta = 8,72$ (s, 2H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 5,35 (s, 2H)

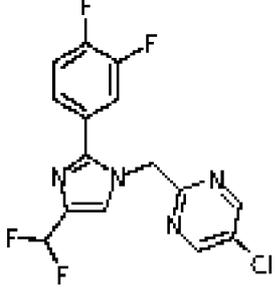
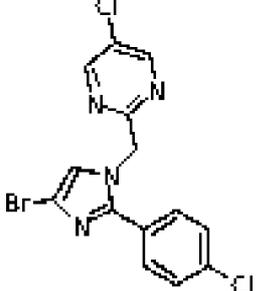
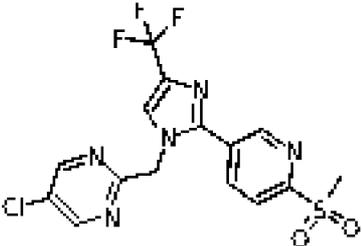
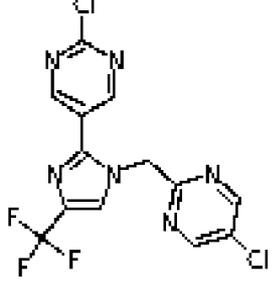
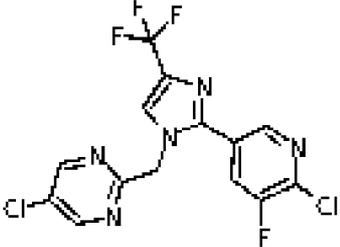
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.009		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 8,71$ (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,39 (s, 3H)
1.010		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 8,71$ (s, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 5,41 (s, 2H)
1.011		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 8,78$ (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 5,40 (s, 2H)
1.012		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 8,72$ (s, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,34 (s, 2H)

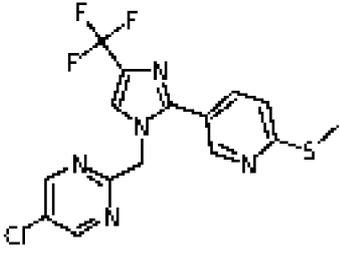
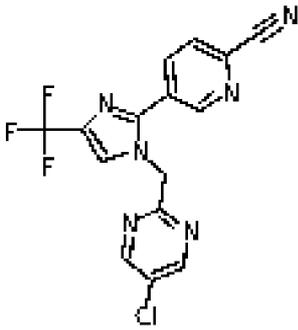
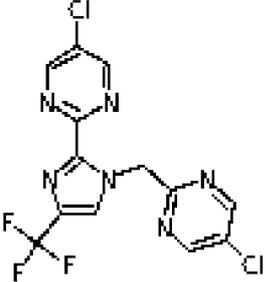
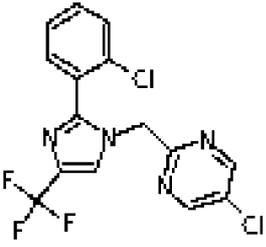
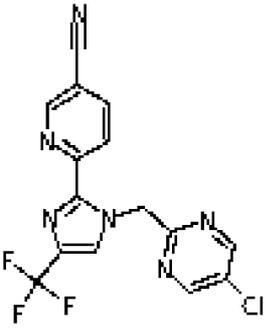
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.013		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 8,71$ (s, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 5,40 (s, 2H)
1.014		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 8,73$ (s, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 3H), 5,40 (s, 2H)
1.015		$\delta = 8,69$ (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 2,37 (s, 3H)
1.016		$\delta = 8,94$ (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,63 (s, 3H)
1.017		$\delta = 8,74$ (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,61 (td, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,44 (s, 2H)

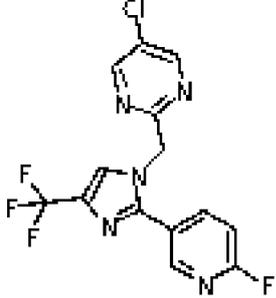
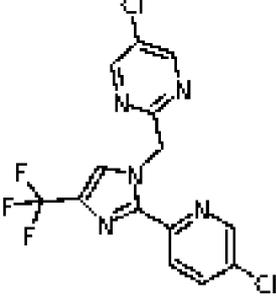
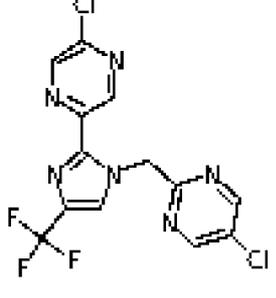
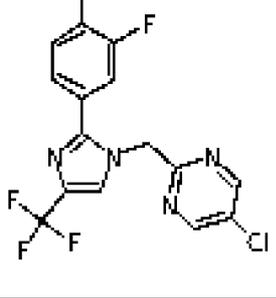
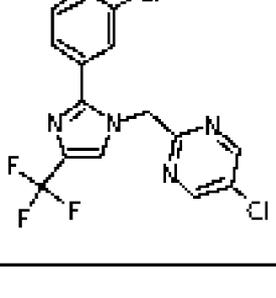
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.018		$\delta = 8,72$ (s, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,51 (q, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)
1.019		$\delta = 8,74$ (s, 2H), 8,07 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (q, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)
1.020		$\delta = 8,73$ (s, 2H), 8,58 (dd, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,54 (q, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)
1.021		$\delta = 8,73$ (s, 2H), 8,32 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)
1.022		$\delta = 8,75$ (s, 2H), 8,52 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,55 (q, 1H), 5,38 (s, 2H)

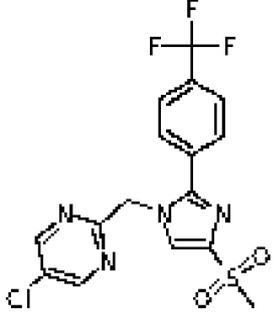
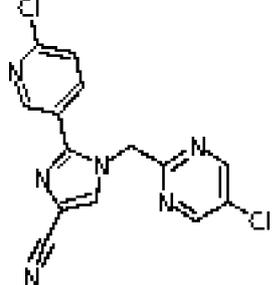
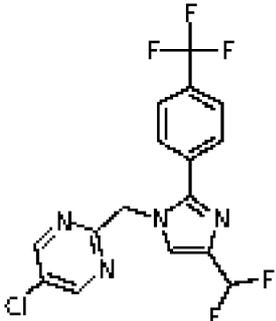
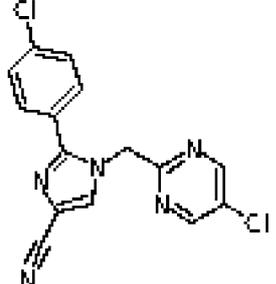
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.023		$\delta = 8,76$ (s, 2H), 8,51 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,44 (s, 2H)
1.024		$\delta = 8,75$ (s, 2H), 8,40 (t, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,54 (q, 1H), 5,38 (s, 2H)
1.025		$\delta = 8,67$ -8,64 (m, 3H), 8,05 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,41 (s, 2H)
1.026		MeOD: $\delta = 8,81$ (s, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 5,56 (s, 2H)
1.027		$\delta = 8,74$ (s, 2H), 8,71 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,55 (q, 1H), 5,38 (s, 2H)

Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.028		δ ppm 8,72 (s, 2 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 6,73 (t, 1 H), 5,37 (s, 2 H).
1.029		δ = 8,71 (s, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,72 (t, 1H), 5,35 (s, 2H)
1.030		δ = 9,02 (s, 2H), 8,71 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,79 (s, 3H)
1.031		δ = 8,71 (s, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (t, H), 6,71 (br t, 1H), 5,35 (s, 2H)
1.032		δ = 8,71 (s, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,31 (s, 2H)

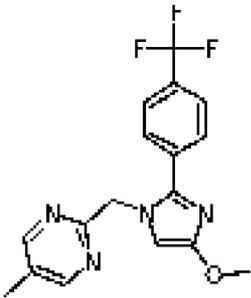
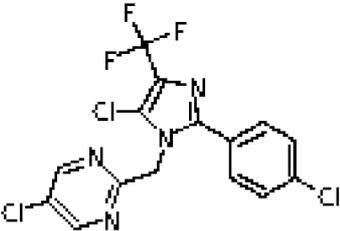
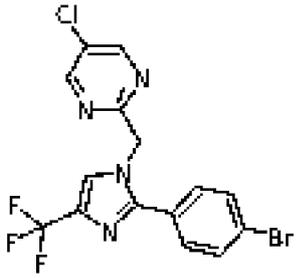
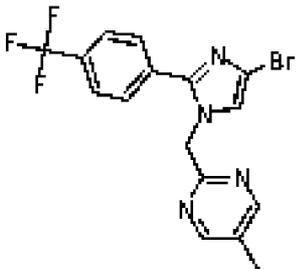
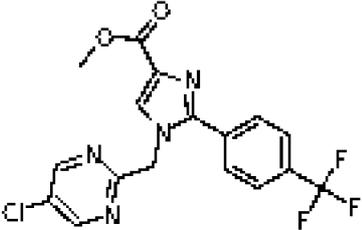
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.033		$\delta = 8,72$ (s, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,70 (t, 1H), 5,35 (s, 2H)
1.034		$\delta = 8,70$ (s, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,40 (2, H), 7,09 (s, 1H), 5,30 (s, 2H)
1.035		$\delta = 9,15$ (dd, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,44 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,59 (q, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,27 (s, 3H)
1.036		$\delta = 9,11$ (s, 2H), 8,73 (s, 2H), 7,59 (q, 1H), 5,36 (s, 2H)
1.037		$\delta = 8,74$ (s, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,55 (q, 1H), 5,39 (s, 2H)

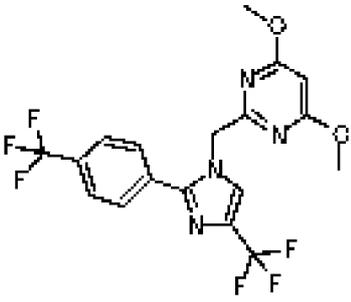
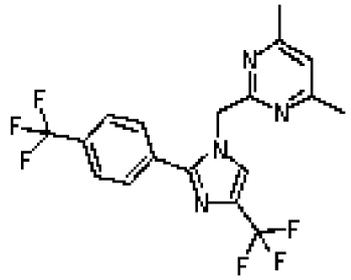
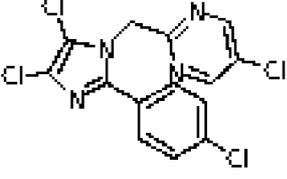
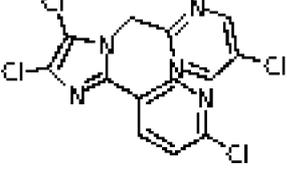
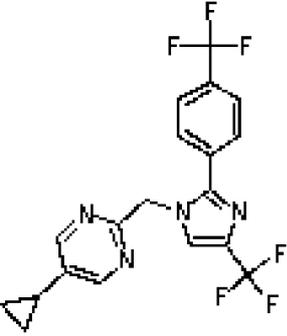
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.038		$\delta = 8,73$ (dd, 1H), $8,72$ (s, 2H), $7,87$ (dd, 1H), $7,49$ (q, 1H), $7,28$ (d, 1H), $5,37$ (s, 2H), $2,59$ (s, 3H)
1.039		$\delta = 9,16$ (dd, 1H), $8,74$ (s, 2H), $8,34$ (dd, 1H), $7,81$ (dd, 1H), $7,60$ (q, 1H), $5,40$ (s, 2H)
1.040		$\delta = 8,68$ (s, 2H), $8,59$ (s, 2H), $7,51$ (m, 1H), $6,05$ (s, 2H)
1.041		$\delta = 8,61$ (s, 2H), $7,52$ (d, 1H), $7,49 - 7,37$ (m, 3H), $7,30$ (dt, 1H), $5,22$ (s, 2H)
1.042		$\delta = 8,60$ (dd, 1H), $8,59$ (s, 2H), $8,44$ (dd, 1H), $7,99$ (dd, 1H), $7,49$ (m, 1H), $6,10$ (s, 2H)

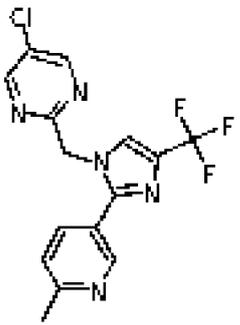
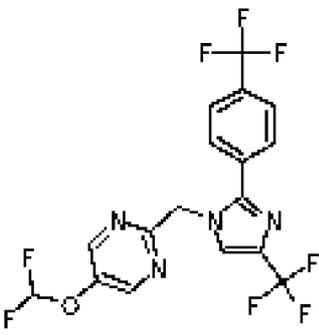
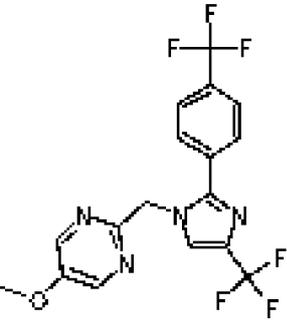
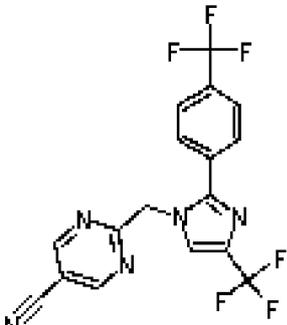
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.043		$\delta = 8,73$ (s, 2H), 8,60 (d, 1H), 8,22 (ddd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 5,36 (s, 2H)
1.044		$\delta = 8,59$ (s, 2H), 8,30 (dd, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,06 (s, 2H)
1.045		$\delta = 9,31$ (d, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,49 (q, 1H), 6,01 (s, 2H)
1.046		$\delta = 8,73$ (s, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,36 (s, 2H)
1.047		$\delta = 8,73$ (s, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,57 (dt, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,38 (t, 1H), 5,38 (s, 2H)

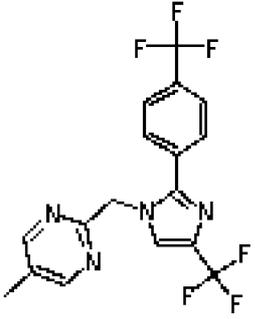
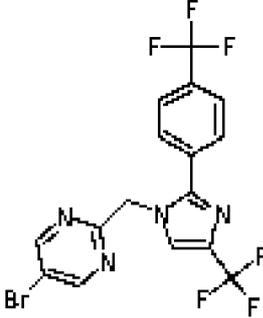
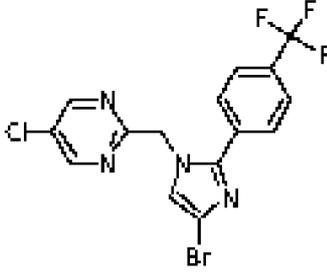
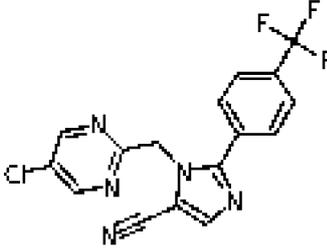
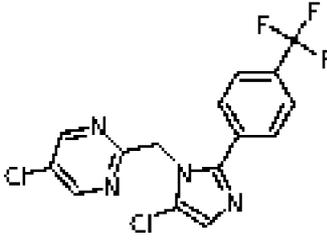
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.048		$\delta = 8,73$ (s, 2H), $7,87$ (d, 2H), $7,84$ (s, 1H), $7,75$ (d, 2H), $5,41$ (s, 2H), $3,23$ (s, 3H)
1.049		$\delta = 8,70 - 8,74$ (m, 3 H), $8,04$ (dd, 1 H), $7,75$ (s, 1 H), $7,46$ (d, 1 H), $5,38$ (s, 2 H)
1.050		$\delta = 8,72$ (s, 2H), $7,85$ (d, 2H), $7,71$ (d, 2H), $7,42$ (t, 1H), $6,73$ (t, 1H), $5,38$ (s, 2H)
1.051		δ ppm $8,71$ (s, 2 H), $7,70$ (s, 1 H), $7,59$ (d, 2 H), $7,43$ (d, 2 H), $5,37$ (s, 2 H)

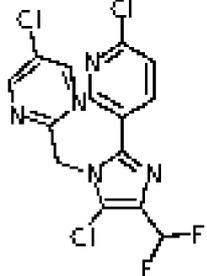
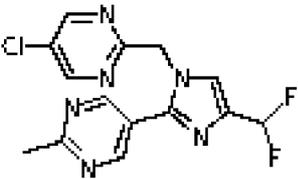
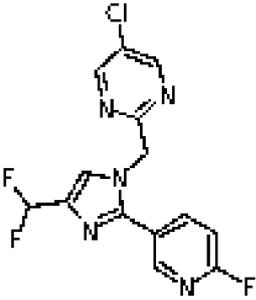
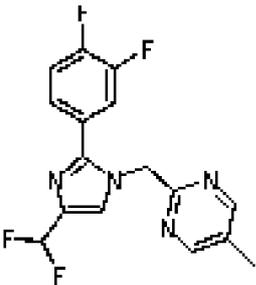
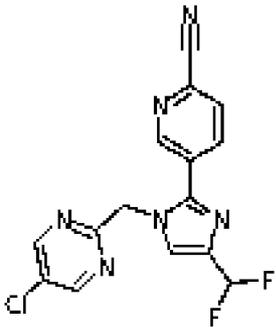
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.052		$\delta = 8,71$ (s, 2H), $7,56$ (d, 2H), $7,45$ (d, 2H), $5,39$ (s, 2H)
1.053		$\delta = 8,71$ (s, 2H), $7,61 - 7,52$ (m, 2H), $7,11$ (t, 2H), $5,38$ (s, 2H)
1.054		$\delta = 8,73$ (s, 2H), $8,47$ (dd, 1H), $7,94$ (dd, 1H), $7,48$ (d, 1H), $6,84$ (dd, 1H), $5,36$ (s, 2H), $3,98$ (s, 3H)
1.055		$\delta = 8,70$ (s, 2H), $8,60$ (dd, 1H), $7,97$ (dd, 1H), $7,42$ (dd, 1H), $5,39$ (s, 2H)
1.056		$\delta = 8,71$ (s, 2H), $7,61$ (d, 2H), $7,39$ (d, 2H), $7,01$ (s, 1H), $5,30$ (s, 2H)

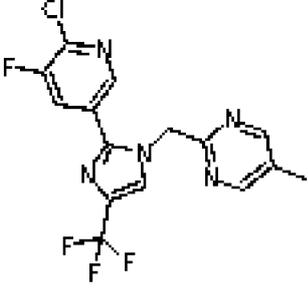
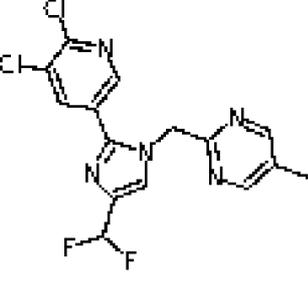
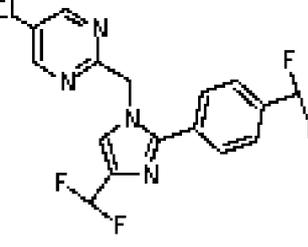
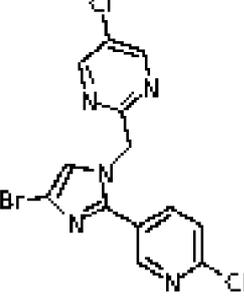
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.057		$\delta = 8,59$ (s, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)
1.058		$\delta = 8,71$ (s, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,39 (s, 2H)
1.059		$\delta = 8,72$ (s, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 5,36 (s, 2H)
1.060		$\delta = 8,58$ (s, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,35 (s, 3H)
1.061		$\delta = 8,70$ (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)

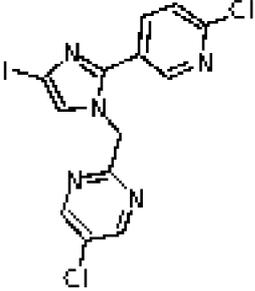
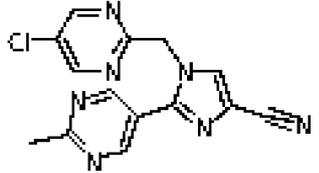
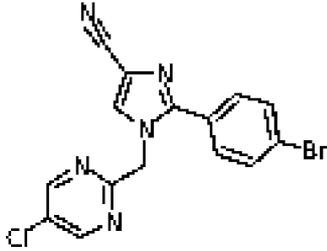
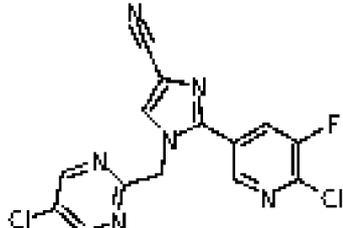
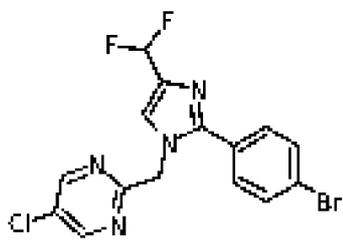
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.062		$\delta = 7,91$ (d, 2H), $7,71$ (d, 2H), $7,54$ (s, 1H), $5,99$ (s, 1H), $5,20$ (s, 2H), $3,88$ (s, 6H)
1.063		$\delta = 7,96$ (d, 2H), $7,71$ (d, 2H), $7,53$ (s, 1H), $7,00$ (s, 1H), $5,28$ (s, 2H), $2,48$ (s, 6H)
1.064		$\delta = 8,69$ (s, 2H), $7,55 - 7,48$ (m, 2H), $7,41 - 7,33$ (m, 2H), $5,36$ (s, 2H)
1.065		$\delta = 8,70$ (s, 2H), $8,60$ (d, 1H), $7,96$ (dd, 1H), $7,41$ (d, 1H), $5,38$ (s, 2H)
1.066		$\delta = 8,47$ (s, 2H), $7,91$ (d, 2H), $7,71$ (d, 2H), $7,56 - 7,50$ (m, 1H), $5,33$ (s, 2H), $1,93 - 1,84$ (m, 1H), $1,18 - 1,10$ (m, 2H), $0,86 - 0,78$ (m, 2H)

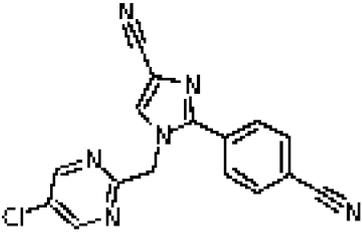
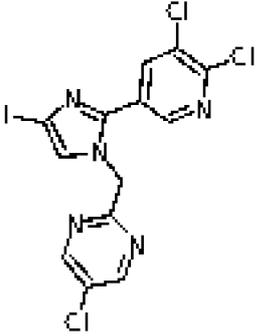
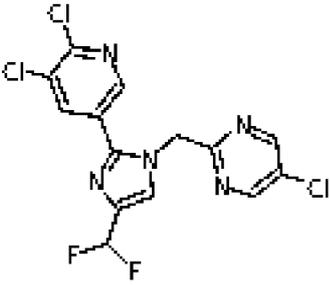
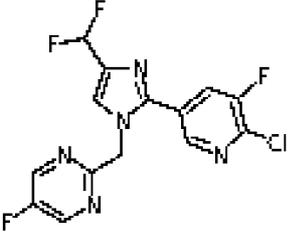
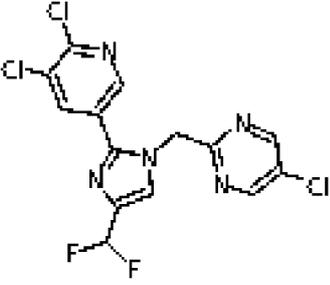
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.067		$\delta = 8,79$ (s, 1H), $8,71$ (s, 2H), $7,95$ (dd, 1H), $7,51$ (d, 1H), $7,26$ (d, 1H), $5,36$ (s, 2H), $2,61$ (s, 3H)
1.068		$\delta = 8,64$ (s, 2H), $7,88$ (d, 2H), $7,72$ (d, 2H), $7,55 - 7,53$ (m, 1H), $6,64$ (t, 1H), $5,40$ (s, 2H)
1.069		$\delta = 8,41$ (s, 2H), $7,93$ (d, 2H), $7,72$ (d, 2H), $7,56 - 7,52$ (m, 1H), $5,33$ (s, 2H), $3,95$ (s, 3H)
1.070		$\delta = 9,02$ (s, 2H), $7,79$ (d, 2H), $7,72$ (d, 2H), $7,52 - 7,48$ (m, 1H), $5,49$ (s, 2H)

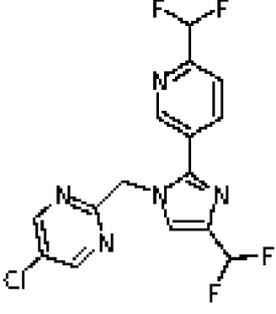
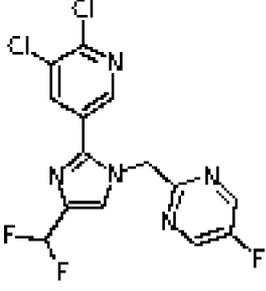
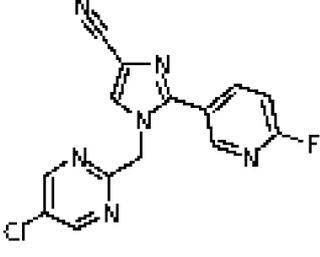
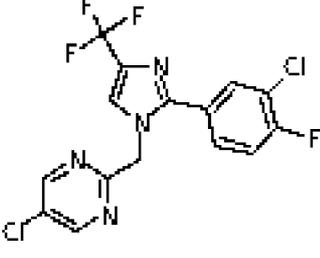
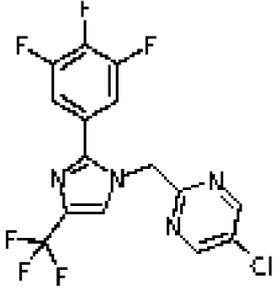
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.071		$\delta = 8,59$ (s, 2H), $7,91$ (d, 2H), $7,71$ (d, 2H), $7,56 - 7,52$ (m, 1H), $5,35$ (s, 2H), $2,35$ (s, 3H)
1.072		$\delta = 8,82$ (s, 2H), $7,86$ (d, 2H), $7,72$ (d, 2H), $7,53 - 7,50$ (m, 1H), $5,36$ (s, 2H)
1.073		$\delta = 8,72$ (s, 2H), $7,85$ (d, 2H), $7,70$ (d, 2H), $7,15$ (s, 1H), $5,34$ (s, 2H)
1.074		$\delta = 8,71$ (s, 2H), $7,83$ (s, 1H), $7,73$ (d, 2H), $7,71$ (d, 2H), $5,53$ (s, 2H)
1.075		$\delta = 8,70$ (s, 2H), $7,72$ (d, 2H), $7,66$ (d, 2H), $7,17$ (s, 1H), $5,41$ (s, 2H)

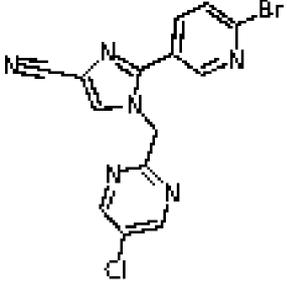
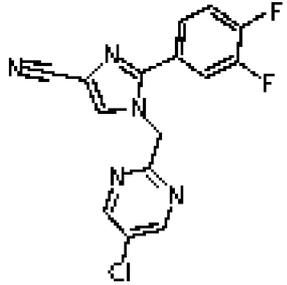
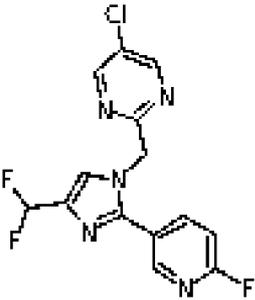
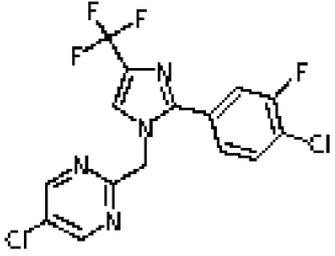
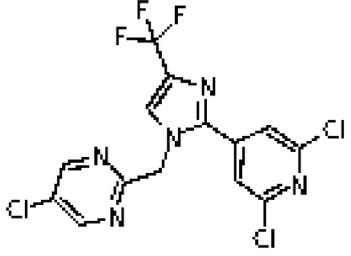
Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.076		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 8,72 (s, 2 H), 8,51 (dd, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 6,72 (t, 1 H), 5,43 (s, 2 H)
1.077		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 9,02 (m, 2 H), 8,70 (s, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 6,71 (t, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 2,77 - 2,81 (m, 3 H)
1.078		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 8,72 (s, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 6,72 (t, 1 H), 5,36 (s, 2 H)
1.079		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 8,60 (s, 2 H), 7,69 (ddd, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,71 (t, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H)
1.080		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 9,12 (d, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 8,31 (dd, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,69 (t, 1 H), 5,39 (s, 2 H),

Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.081		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) $\delta = 8,70$ (d, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,11 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,37 (s, 3H)
1.082		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,75 (d, 1 H), 8,58 (s, 2 H), 8,35 (d, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 6,70 (t, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H)
1.083		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,72 (s, 2 H) 7,80 (d, 2 H) 7,60 (d, 2 H) 7,41 (t, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 5,38 (s, 2 H)
1.084		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,77 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H)

Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.085		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,92 (s, 2 H) 8,57 (d, 1 H) 8,01 (dd, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 5,58 (s, 2H)
1.086		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,99 (s, 2 H), 8,71 (s, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 2,80 (s, 3 H)
1.087		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,72 (s, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 7,61 (m, 2 H) 7,54 (m, 2 H) 5,38 (s, 2 H)
1.088		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,75 (s, 2 H) 8,60 (d, 1 H) 8,00 (dd, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 5,41 (s, 2 H)
1.089		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,72 (s, 2 H) 7,58 (s, 4 H) 7,39 (t, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,36 (s, 2 H)

Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.090		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,74 (s, 2 H) 7,83 - 7,87 (m, 2 H) 7,77 - 7,79 (m, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H)
1.091		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,72 (s, 2 H), 8,69 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 5,33 (s, 2 H)
1.092		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,72 (s, 2 H), 8,69 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H)
1.093		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,63-8,65 (m, 3 H) 8,03 (dd, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 6,55-6,83 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H)
1.094		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,73 (s, 2 H), 8,69 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 6,70 (t, 1 H), 5,37 (s, 2 H)

Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.095		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,04 (s, 1 H) 8,73 (s, 2 H) 8,28 (dd, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 6,74 (t, 1 H) 6,69 (t, 1 H) 5,39 (s, 2 H)
1.096		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,73 (d, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,32 (d, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 6,71 (t, 1 H), 5,40 (s, 2 H),
1.097		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,73 (s, 2 H), 8,57 (d, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 5,38 (s, 2 H).
1.098		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 8,74 (s, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 5,36 (s, 2H)
1.099		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 8,76 (s, 2H), 7,50 (m, 3H), 5,38 (s, 2H)

Соединение	СТРУКТУРА	^1H ЯМР (CDCl_3 , если не указано иное)
1.100		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,73 (s, 2 H), 8,71 (d, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,63 (d, 1H), 5,38 (s, 2 H)
1.101		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,74 (s, 1 H), 8,71 - 8,73 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H).
1.102		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,72 (s, 2 H), 8,60 (d, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 6,72 (t, 1 H), 5,36 (s, 2 H).
1.103		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 8,74 (s, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,38 (s, 2H)
1.104		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ = 8,77 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 5,44 (s, 2H)

Биологические примеры

В стандартную почву в горшках высевали семена ряда испытуемых видов: *Amaranthus palmeri* (АМАРА), *Amaranthus retroflexus* (АМАРЕ), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinochloa crus-galli* (ЕЧНCG), *Ipomoea hederacea* (ИПОНЕ). После культивирования в течение

5 одного дня (до появления всходов) или после 8 дней культивирования (после появления всходов) в контролируемых условиях в теплице (при 24/16°C, день/ночь; 14 часов светового периода; влажность 65%) растения опрыскивали водным раствором для опрыскивания, полученным из состава с техническим активным ингредиентом в

10 растворе ацетон/вода (50:50), содержащем 0,5% Tween 20 (полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, CAS RN 9005-64-5). Соединения применяли из расчета 250 г/га, если не указано иное. Затем испытуемые растения выращивали в теплице в контролируемых тепличных условиях (при 24/16°C, день/ночь; 14 часов светового периода; влажность 65%) и поливали дважды в день. Через 13 дней в случае

15 применения до и после появления всходов в испытании оценивали степень нанесенного растению повреждения, выраженную в процентах. Значения биологической активности представлены в следующих таблицах по пятибальной шкале (5 = 81-100%; 4 = 61-80%; 3 = 41-60%; 2 = 21-40%; 1 = 0-20%).

ТАБЛИЦА В1. Испытание при применении после появления всходов

Соединение	Норма (г/га)	АМАРА	АМАРЕ	SETFA	ЕЧНCG	ИПОНЕ
1.001	250	5	5	5	5	5
1.002	250	5	5	5	5	5
1.003	250	5	5	5	5	4
1.004	250	5	5	5	5	5
1.005	250	5	5	5	5	5
1.006	250	5	5	5	5	4
1.007	250	5	5	5	5	5
1.008	250	5	5	5	5	5
1.009	250	5	5	4	4	4
1.010	250	4	4	4	4	4
1.011	250	5	5	5	5	4
1.012	250	5	5	5	5	3
1.013	250	5	5	5	5	5

Соединение	Норма (г/га)	АМАРА	АМАРЕ	SETFA	ECHCG	ИПОНЕ
1.014	250	5	5	5	5	3
1.015	250	5	5	5	5	3
1.016	250	5	5	NT	5	4
1.017	250	5	5	NT	5	4
1.018	250	5	5	NT	5	4
1.019	250	5	5	NT	5	4
1.020	250	5	5	NT	5	4
1.021	250	5	5	NT	4	4
1.022	250	5	5	NT	5	4
1.023	250	4	5	NT	5	4
1.024	250	4	4	NT	3	2
1.025	250	5	5	NT	4	4
1.026	250	4	4	NT	4	5
1.027	250	4	4	NT	4	4
1.028	250	4	4	NT	4	4
1.029	250	5	5	NT	4	5
1.030	250	2	3	NT	1	3
1.031	250	4	4	NT	4	5
1.032	250	3	3	NT	4	4
1.033	250	4	4	NT	5	5
1.034	250	3	4	3	3	2
1.035	250	5	5	5	4	4
1.036	250	1	1	1	1	1
1.037	250	5	5	5	4	4
1.038	250	5	5	5	5	4
1.039	250	5	5	5	5	4
1.040	250	1	1	1	1	1
1.041	250	3	2	1	1	3
1.042	250	3	3	NT	1	2
1.043	250	5	5	NT	4	5
1.044	250	3	3	NT	1	2

Соединение	Норма (г/га)	AMAPA	AMARE	SETFA	ECHCG	ИПОНЕ
1.045	250	1	1	NT	1	2
1.046	250	5	5	NT	5	5
1.047	250	5	5	5	4	4
1.048	250	4	5	4	4	4
1.019	250	4	5	3	3	3
1.050	250	NT	5	5	5	4
1.051	250	NT	5	4	4	3
1.052	250	5	5	4	4	4
1.053	250	5	5	5	5	3
1.054	250	5	5	5	5	3
1.055	250	5	5	5	5	4
1.056	250	4	4	3	3	2
1.057	250	1	1	1	1	2
1.058	250	5	5	5	5	4
1.059	250	5	5	5	4	3
1.060	250	5	5	5	5	3
1.061	250	4	4	1	1	1
1.062	250	1	1	NT	1	1
1.063	250	1	1	NT	1	1
1.064	250	5	5	3	2	3
1.065	250	NT	5	4	3	3
1.066	250	5	5	5	4	4
1.067	250	5	5	5	5	4
1.068	250	5	5	4	4	3
1.069	250	5	5	5	5	4
1.070	250	5	5	5	5	4
1.071	250	5	5	5	5	4
1.072	250	5	5	5	5	4
1.073	250	5	5	5	4	4
1.074	250	2	1	1	1	2
1.075	250	3	3	2	3	3

NT = Испытание не проводили

ТАБЛИЦА В2. Испытание при применении до появления всходов

Соединение	Норма (г/га)	АМАРА	АМАРЕ	SETFA	ЕСНСГ	ІРОНЕ
1,001	250	5	5	5	5	5
1,002	250	5	5	5	5	5
1,003	250	5	5	5	5	5
1,004	250	5	5	5	5	5
1,005	250	5	5	5	5	5
1,006	250	5	5	5	5	5
1,007	250	5	5	5	5	5
1,008	250	5	5	5	5	5
1,009	250	5	5	5	5	5
1,010	250	5	5	5	5	2
1,011	250	5	5	5	5	5
1,012	250	4	5	5	5	5
1,013	250	3	5	5	5	5
1,014	250	5	5	5	5	5
1,015	250	5	5	5	5	2
1,016	250	5	5	NT	5	5
1,017	250	5	5	NT	5	5
1,018	250	5	5	NT	5	5
1,019	250	5	5	NT	5	5
1,020	250	5	5	NT	5	5
1,021	250	5	5	NT	5	5
1,022	250	5	5	NT	5	5
1,023	250	5	5	NT	5	5
1,024	250	5	5	NT	5	5
1,025	250	5	5	NT	5	5
1,026	250	5	5	NT	5	5
1,027	250	5	5	NT	5	5
1,028	250	5	5	NT	5	5

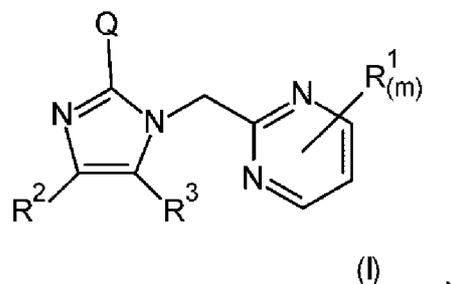
Соединение	Норма (г/га)	АМАРА	АМАРЕ	SETFA	ECHCG	ИРОНЕ
1,029	250	5	5	NT	4	5
1,030	250	3	3	NT	1	2
1,031	250	5	5	NT	5	5
1,032	250	5	5	NT	5	5
1,033	250	5	5	NT	5	5
1,034	250	5	5	5	4	3
1,035	250	5	5	5	5	5
1,036	250	1	1	1	1	1
1,037	250	5	5	5	5	5
1,038	250	5	5	5	5	5
1,039	250	5	5	5	5	5
1,040	250	1	NT	1	1	1
1,041	250	5	2	1	1	3
1,042	250	1	2	NT	1	1
1,043	250	5	5	NT	5	5
1,044	250	1	1	NT	1	1
1,045	250	1	1	NT	1	2
1,046	250	5	5	NT	5	5
1,047	250	5	5	5	5	5
1,048	250	5	5	4	4	5
1,019	250	5	5	5	4	5
1,050	250	5	5	5	5	5
1,051	250	4	5	5	5	5
1,052	250	5	4	5	4	3
1,053	250	5	5	5	5	5
1,054	250	5	5	5	5	5
1,055	250	5	5	5	5	5
1,056	250	3	3	3	3	1
1,057	250	1	1	1	1	1
1,058	250	5	4	5	5	2
1,059	250	5	5	5	5	4

Соединение	Норма (г/га)	АМАРА	АМАРЕ	SETFA	ЕСНСГ	ІРОНЕ
1,060	250	5	5	5	5	4
1,061	250	3	5	1	1	2
1,062	250	1	1	NT	1	1
1,063	250	1	1	NT	1	1
1,064	250	5	2	5	3	1
1,065	250	5	5	5	4	4
1,066	250	5	5	5	5	5
1,067	250	5	5	5	5	5
1,068	250	5	5	5	4	5
1,069	250	5	5	5	5	5
1,070	250	5	5	5	5	5
1,071	250	5	5	5	5	5
1,072	250	5	5	5	5	5
1,073	250	5	5	5	5	5
1,074	250	1	1	1	1	1
1,075	250	4	1	5	2	1

NT = Испытание не проводили

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



5 или его агрономически приемлемая соль,

где

Q представляет собой фенил или C-связанный 6-членный гетероарил, при этом указанный фенил или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

10 R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, NO₂, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, -S(O)_pC₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси-, -C(O)C₁-C₄алкила, -C(O)OC₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкокси и C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкил-;

15 R² выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, NO₂, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, -C(O)C₁-C₄алкила, -C(O)OC₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкокси, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкил-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-C₁-C₃алкил-, -S(O)_pC₁-C₄алкила и C₃-C₆циклоалкила;

20 R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкокси, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкил-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-C₁-C₃алкил-, -CN, NO₂, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, -S(O)_pC₁-C₄алкила, -S(O)_pC₁-C₄галогеналкила, -C(O)OC₁-C₄алкила и -C(O)NR⁵R⁶;

25 R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкокси, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкил-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-, C₁-C₄алкокси-C₁-C₃алкокси-C₁-C₃алкил-, -CN, NO₂, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, -S(O)_pC₁-C₄алкила, -S(O)_pC₁-C₄галогеналкила, -C(O)OC₁-C₄алкила и -C(O)NR⁵R⁶;

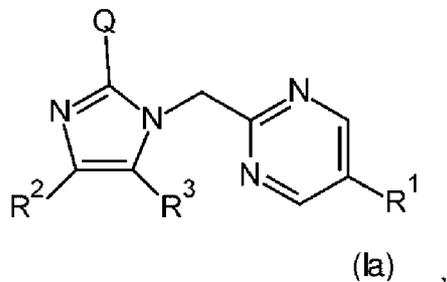
R⁵ представляет собой водород или C₁-C₄алкил;

R⁶ представляет собой водород или C₁-C₄алкил;

m равняется 1 или 2; и

p равняется 0, 1 или 2.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, которое представлено формулой (Ia):



5

где Q, R¹, R² и R³ являются такими, как определено в п. 1 выше.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R³ представляет собой водород.

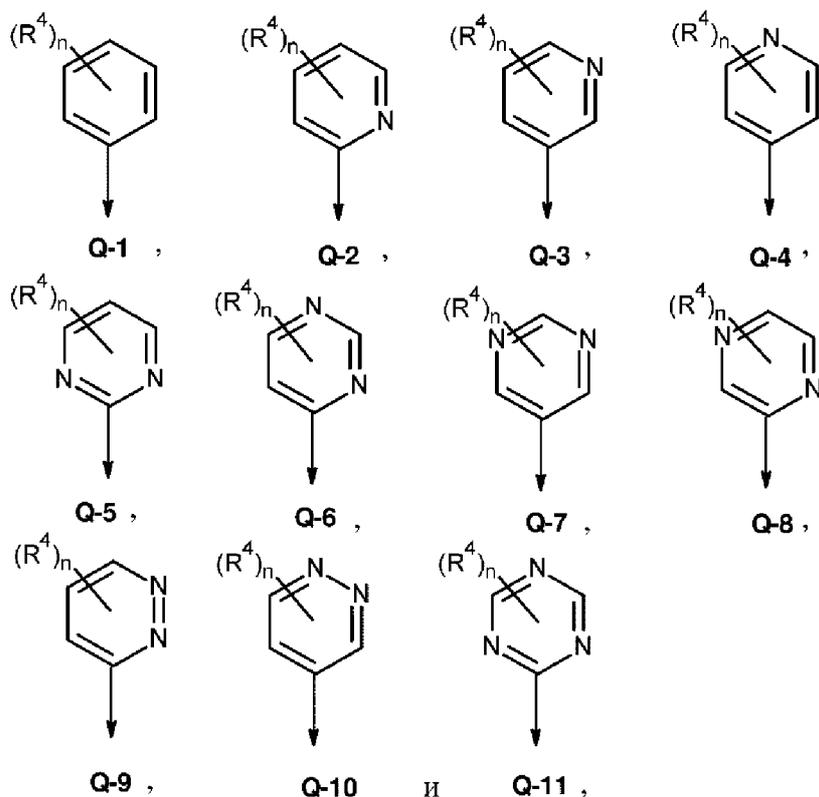
10

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R¹ представляет собой хлор.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R² представляет собой -CF₃ или -CF₂H.

15

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Q выбран из группы, состоящей из:



где n равняется 0, 1 или 2.

5

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Q выбран из группы, состоящей из Q-1, Q-3 и Q-7.

8. Соединение по п. 7, где n равняется 1.

10

9. Соединение по п. 8, где R^4 выбран из группы, состоящей из циано, метила, галогена и $-CF_3$.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Q представляет собой 4-Cl-фенил-.

15

11. Гербицидная композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления.

20

12. Гербицидная композиция по п. 11, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный пестицид.
- 5 13. Гербицидная композиция по п. 12, где дополнительный пестицид представляет собой гербицид или антидот гербицида.
14. Способ контроля сорняков в месте произрастания, включающий применение по отношению к месту произрастания достаточного для контроля сорняков количества композиции по любому из пп. 11-13.
- 10 15. Применение соединения формулы (I) по п. 1 в качестве гербицида.