

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491824 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.10

(51) Int. Cl. A01N 43/72 (2006.01)
A01N 43/84 (2006.01)
A01N 43/38 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.11

(54) ИНГИБИТОРЫ ПРОТОПОРФИРИНОГЕН ОКСИДАЗЫ

(31) 63/299,866

(72) Изобретатель:

(32) 2022.01.14

Энтони Невилл Джон, Галатсис Пол,

(33) US

Лауффер Дэвид Джеффри, Щур III

(86) PCT/US2023/060450

Питер (US)

(87) WO 2023/137309 2023.07.20

(74) Представитель:

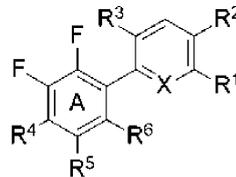
(88) 2023.09.21

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЭНКО КЕМ, ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам протопорфириноген IX оксидазы (PPO) общей формулы (I)



где переменные соответствуют определениям, приведенным в данном документе. В настоящем изобретении представлены способы и промежуточные продукты для получения соединений формулы (I), композиции, содержащие их, и их применение в качестве гербицидов, например, для подавления вредоносных растений. В настоящем изобретении также представлены способы подавления нежелательной растительности, включающие гербицидно эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора PPO формулы (I) для воздействия на растения, их семена и/или среду их обитания.

A1

202491824

202491824

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581642EA/55

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОПОРФИРИНОГЕН ОКСИДАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/299 866, поданной 14 января 2022 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[2] Настоящее изобретение относится к ингибиторам протопорфириноген IX оксидазы (РРО), применимым в качестве гербицидов. В частности, настоящее изобретение относится к определенным фторированным фенильным соединениям, композициям, содержащим такие соединения, способам получения таких соединений и композиций, а также способам применения таких соединений для защиты сельскохозяйственных культур и подавления нежелательной растительности.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Гербициды, ингибирующие протопорфириноген оксидазу (далее Protox или РРО; ЕС:1.3.3.4), ключевой фермент в биосинтезе протопорфирина IX, используются для избирательной борьбы с сорняками с 1960-х годов. РРО катализирует последнюю общую стадию биосинтеза хлорофилла и гема, которая представляет собой окисление протопорфириногена IX до протопорфирина IX [Matringe M. et al., Protoporphyrinogen oxidase as a molecular target for diphenyl ether herbicides, *Biochemistry Journal* (1989) 260: 231-235]. Применение гербицидов, ингибирующих РРО, приводит к накоплению в хлоропластах и митохондриях протопорфириногена IX, который, как считается, проникает в цитозоль, где окисляется пероксидазой. Под воздействием света протопорфирин IX приводит к образованию синглетного кислорода в цитозоле и других реактивных видов кислорода, которые могут вызывать перекисное окисление липидов и разрушение мембран, приводящее к быстрой гибели клеток [Lee H.J. et al., Cellular localization of protoporphyrinogen-oxidizing activities of etiolated barley leaves, *Plant Physiology* (1993) 102: 881].

[4] На сегодняшний день в литературе описаны тысячи ингибиторов РРО, около 30 из которых в настоящее время используются в качестве гербицидов для уничтожения сорняков на полях [Hao, G. F., et al., Protoporphyrinogen oxidase inhibitor: an ideal target for herbicide discovery, *Chimia* (2011) 65, 961-969]. Гербициды, ингибирующие РРО, включают множество различных структурных классов молекул, включая дифениловые эфиры (например, лактофен, ацифлуорфен, метиловый эфир ацифлуорфена или оксифлуорфен); оксадиазолы (например, оксадиазон); циклические имидазы [например, S-23142, N-(4-хлор-2-фтор-5-пропаргилоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидрофталимид, хлорофталим, N-(4-хлорфенил)-3,4,5,6-тетрагидрофталимид)]; фенилпиразолы (например, TNPP-этил, этил-2-[1-(2,3,4-трихлорфенил)-4-нитропиразолил-5-окси]пропионат, M&B 39279); производные пиридина (например, LS 82-556); и фенопилат и его O-фенилпирролидино- и

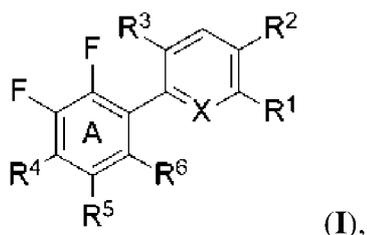
пиперидинокарбаматные аналоги (Krämer W., ed., *Modern Crop Protection Compounds*, 2nd Ed., Vol 1: *Herbicides*, (2012) Wiley-VCH, Weinheim, Germany). Многие из этих соединений конкурентно ингибируют нормальную реакцию, катализируемую ферментом, очевидно, выступая в качестве аналогов субстрата.

[5] Гербицидные свойства этих известных соединений по отношению к вредоносным растениям, однако, не всегда являются полностью удовлетворительными. Устойчивые к гербицидам сорняки представляют собой серьезную проблему для эффективной борьбы с ними, поскольку такие устойчивые сорняки становятся все более распространенными, а значит, борьба с ними путем применения гербицидов перестает быть эффективной, что создает огромные проблемы для фермеров. Устойчивость к гербицидам на основе PPO развивалась медленно (около четырех десятилетий с момента первого коммерческого применения), и на сегодняшний день она подтверждена у 13 видов сорняков [Hear I, *The International Survey of Herbicide Resistant Weeds*. Доступно онлайн на сайте: <http://www.weedscience.org/> (October 2019)]. Первым сорняком, выработавшим устойчивость к гербицидам на основе PPO, стала щирица бугорчатая (*Amaranthus tuberculatus*) в 2001 году [Shoup D.E., et al., Common waterhemp (*Amaranthus rudis*) rIЭPstance to protoporphyrinogen oxidase- inhibiting herbicides *Weed Sci.* (2003) 51:145-150]. Устойчивость к гербицидам на основе PPO у сорных видов объясняется мутацией сайта-мишени в гене *PPX2*. Например, уникальная делеция аминокислоты в целевом сайте (Gly₂₁₀) и замена Arg₉₈Leu придают устойчивости к PPO щирице бугорчатой [Patzoldt W.L., et al., A codon deletion confers rIЭPstance to herbicides inhibiting protoporphyrinogen oxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2006) 103:12329-12334] и амброзии полынолистной [Rousonelos, et al., Characterization of a common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) population rIЭPstant to ALS- and PPO- inhibiting herbicides, *Weed Sci.* (2012) 60:335-344], соответственно.

[6] Таким образом, существует потребность в новых способах эффективной борьбы с сорняками, включая устойчивые к гербицидам сорняки и, в частности, устойчивые к PPO сорняки, которые в то же время переносятся рассматриваемыми полезными растениями (культурами).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

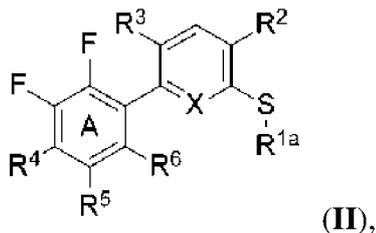
[7] Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложены соединения, имеющие формулу (I):



или их соли, где кольцо А содержит по меньшей мере 4 заместителя атома F, а X и R¹-R⁶ имеют такие значения, как определено в данном документе.

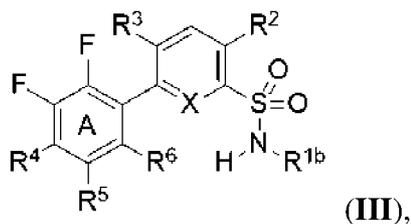
[8] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения

предложены соединения, имеющие формулу (II):



или их соли, где X и R²-R⁶ имеют такие значения, как определено в данном документе.

[9] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены соединения, имеющие формулу (III):



или их соли, где X и R²-R⁶ и R^{1g} имеют такие значения, как определено в данном документе.

[10] В других аспектах также предложена сельскохозяйственная композиция (включая, в некоторых вариантах, гербицидные композиции), включающая соединение формул (I), (II) или (III), или его соль в гербицидно эффективном количестве и по меньшей мере один компонент, выбранный из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, твердых разбавителей и жидких разбавителей (например, составов). В некоторых вариантах соль представляет собой пригодную для применения в сельском хозяйстве соль. В некоторых вариантах осуществления композиция необязательно дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент. В одном варианте дополнительный активный ингредиент может представлять собой гербицид и/или гербицидный антидот.

[11] В еще одном аспекте также предложены способы получения вышеуказанных соединений, солей и композиций.

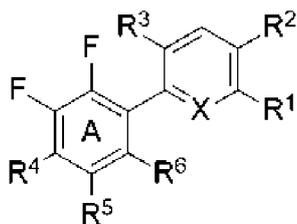
[12] В определенных аспектах предложены соединения, являющиеся промежуточными соединениями для получения одного или более соединений по изобретению, включая одно или более соединений из Таблицы 1, или их солей.

[13] В других аспектах также предложены способы подавления нежелательной растительности, включающие приведение растительности или ее среды обитания в контакт с гербицидно эффективным количеством соединения по настоящему изобретению, его соли или композиции, включающей соединение по настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[14] В одном аспекте настоящего изобретения предложены соединения, имеющие

формулу (I):



(I), или их подходящая соль, где

X представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой $-SR^{1a}$ или $-S(O)_2R^{1b}$;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фенилом, $C(O)OR^{1c}$, или $C(O)N(R^{1c})_2$;

каждый R^{1c} независимо представляет собой H, $CH_2CH_2OC(O)R^{1d}$, или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, при этом необязательными заместителями являются C_{3-6} циклоалкил, $C(O)OC_{1-4}$ алкил, или до 3 атомов F, или два R^{1c} с промежуточным атомом азота образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное $C(O)OH$ или $C(O)OC_{1-4}$ алкилом;

R^{1d} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкенил;

R^{1b} представляет собой $CH_2C(O)C_{1-4}$ алкил или $N(R^{1e})R^{1f}$;

R^{1e} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкенил, C_{1-4} алкинил, $C(O)C_{1-2}$ алкил или OC_{1-4} алкил;

R^{1f} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $C(O)C(O)C_{1-4}$ алкил, $C(O)R^{1g}$, или $S(O)_2R^{1g}$, или R^{1e} и R^{1f} вместе с промежуточным атомом азота образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее до двух членов кольца C(O);

R^{1g} представляет собой C_{1-14} алкил, C_{1-4} алкенил, фенил, Het, $N(R^h)_2$, OC_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, или $CH_2(OCH_2CH_2)_4CH_3$, при этом каждая алкильная группа необязательно замещена максимум 3 атомами F, фенилом, C_{3-6} циклоалкилом, OH, OC_{1-4} алкилом, при этом каждая циклоалкильная группа необязательно замещена OH или OC_{1-4} алкилом, и при этом каждый фенил необязательно замещен максимум 3 атомами Cl или F, и при этом Het представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух членов кольца, выбранных из O, N, S или $S(O)_2$ и необязательно замещенных OH или OC_{1-4} алкилом;

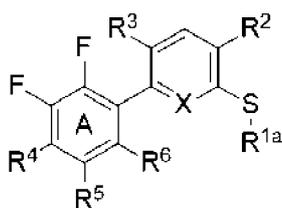
каждый R^h независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, бензил или фенил;

каждый из R^2 и R^3 представляет собой Cl или F; и

каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F или H, при этом Кольцо A содержит по меньшей мере 4 атома F.

[15] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой $-SR^{1a}$ и R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный фенилом, $C(O)OR^{1c}$, или $C(O)N(R^{1c})_2$. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой $-S(O)_2R^{1b}$ и R^{1b} представляет собой $CH_2C(O)C_{1-4}$ алкил. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой $-S(O)_2R^{1b}$ и R^{1b} представляет собой $N(R^{1e})R^{1f}$.

[16] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложены соединения, имеющие формулу (II):

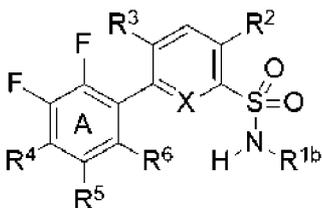


(II), или их соли.

[17] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^4 и R^6 представляет собой F. В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^4 и R^5 представляет собой F.

[18] В другом дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения R^{1a} представляет собой $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкил.

[19] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложены соединения, имеющие формулу (III):

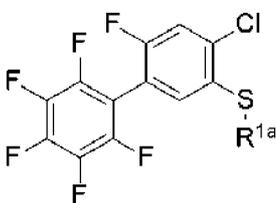


(III), или их соли.

[20] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^4 и R^6 представляет собой F. В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^4 и R^5 представляет собой F.

[21] В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{1b} представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкил, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкил, или $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{3-6}$ циклоалкил.

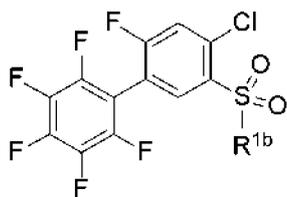
[22] В одном аспекте предложено соединение формулы (IV):



(IV),

или его соль (включая его соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве), где R^{1a} определен в данном документе для формулы (I).

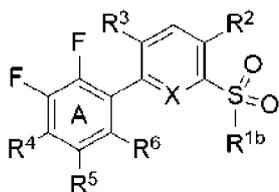
[23] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (V):



(V),

или его соль (включая его соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве), где R^{1b} определен в данном документе для формулы (I).

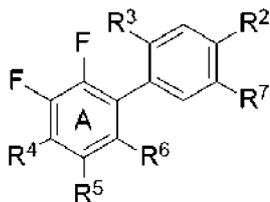
[24] В еще одном аспекте предложено соединение формулы (VI):



(VI),

или его соль (включая его соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве), где каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^6 независимо представляет собой Cl или F, и где каждый из A, X, R^{1b} и R^5 определен в данном документе для формулы (I).

[25] В другом аспекте предложено соединение формулы (VII):



(VII),

или его соль (включая его соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве), где

R^1 представляет собой $-SR^{7a}$ или $-S(O)_2NHR^{7b}$;

R^{7a} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $C(O)C_{1-6}$ алкил, или $C(O)OC_{1-6}$ алкил, каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен фенилом, CO_2R^{7b} , или $C(O)N(R^{7b})_2$;

каждый R^{7b} независимо представляет собой H, фенил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{1-6} необязательно замещенный максимум 3 атомами F, фенилом, C_{2-4} алкенилом, C_{2-4} алкинилом, или C_{3-6} циклоалкилом;

каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F или H; и

Кольцо A содержит по меньшей мере 4 атома F.

[26] В одном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F.

[27] В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^7 представляет собой $S-R^{7a}$ и каждый из R^4 и R^6 представляет собой F. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{7a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный CO_2R^{7b} или $C(O)N(R^{7b})_2$. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения две группы R^{7b} и промежуточный атом азота образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, замещенное CO_2R^x . В другом варианте осуществления настоящего изобретения

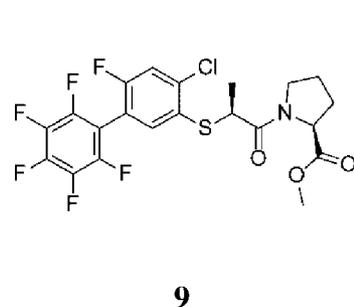
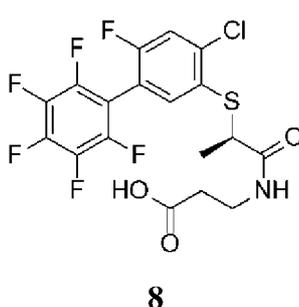
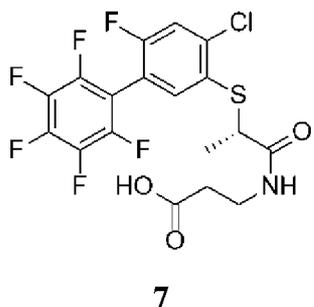
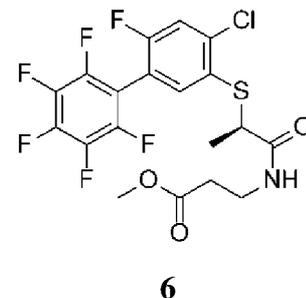
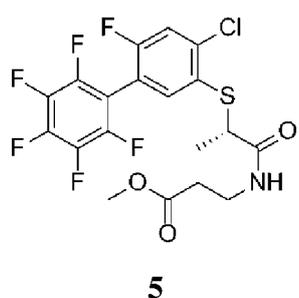
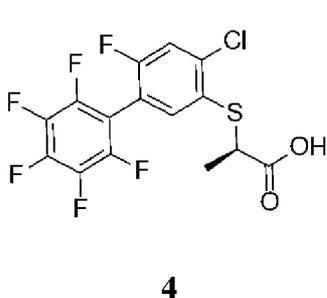
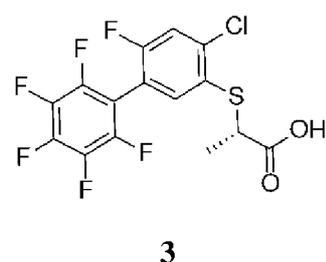
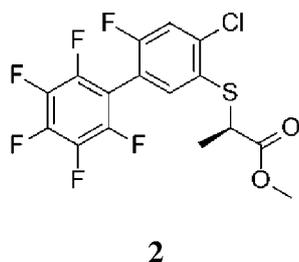
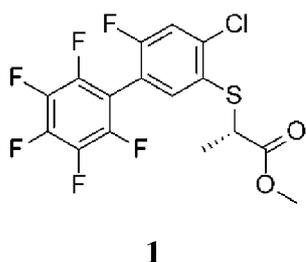
каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F.

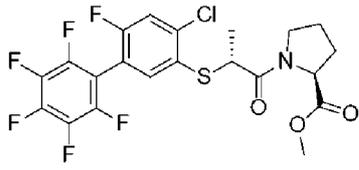
[28] В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^7 представляет собой SO_2-NH-R^{7a} и каждый из R^4 и R^6 представляет собой F. В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{7a} представляет собой $-C(O)N(R^{7b})_2$. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{7a} представляет собой $-C(O)C_{1-6}$ алкил или $-C(O)OC_{1-6}$ алкил. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F.

[29] В некоторых вариантах вышеизложенного соль может представлять собой пригодную для применения в сельском хозяйстве соль. В определенных вариантах пригодная для применения в сельском хозяйстве соль представляет собой соль, которая проявляет гербицидную активность, или которая превращается или может превращаться в растениях, воде или почве в соединение или соль с гербицидной активностью.

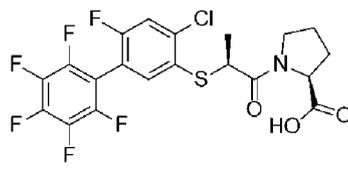
[30] В некоторых аспектах предложено соединение, выбранное из соединений, приведенных в Таблице 1 ниже, или его соль (включая пригодную для применения в сельском хозяйстве соль).

Таблица 1. Типовые соединения

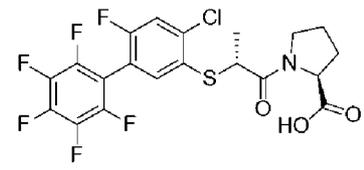




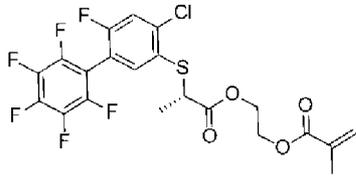
10



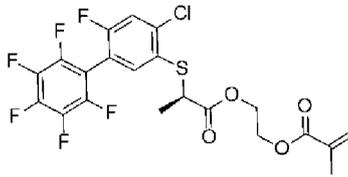
11



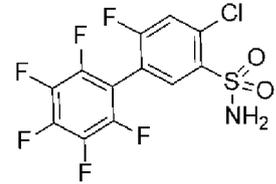
12



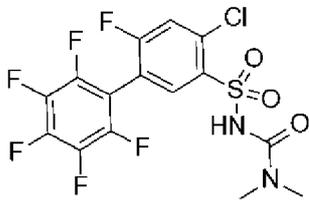
13



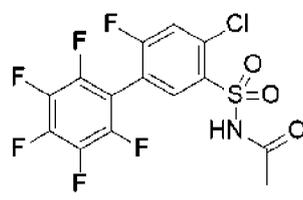
14



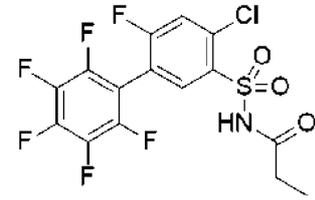
15



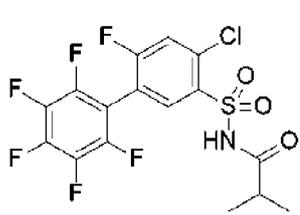
16



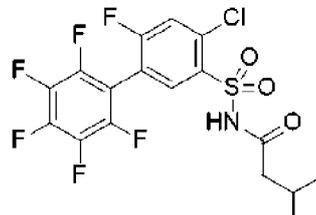
17



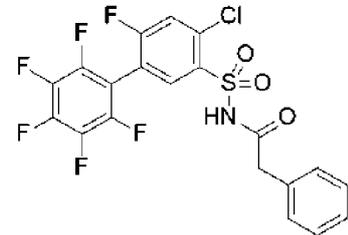
18



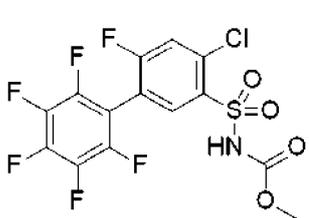
19



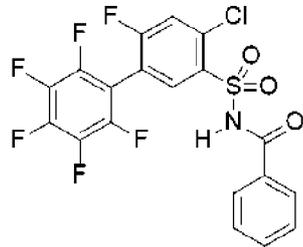
20



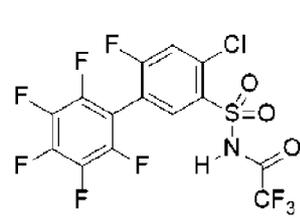
21



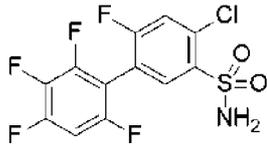
22



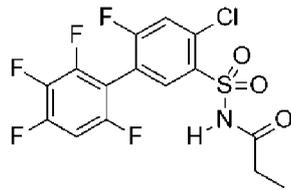
23



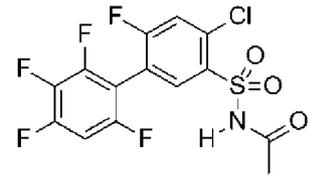
24



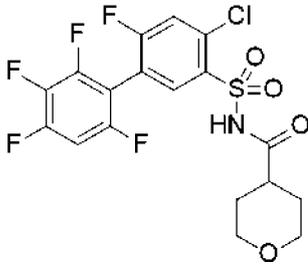
25



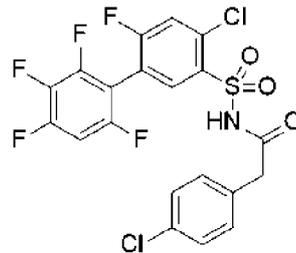
26



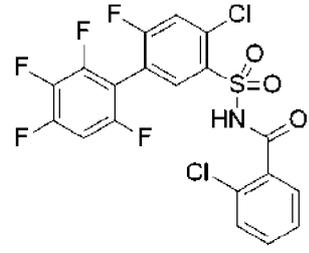
27



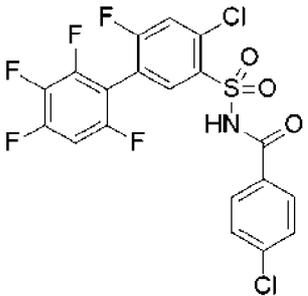
28



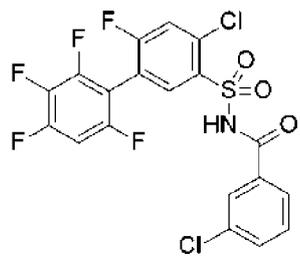
29



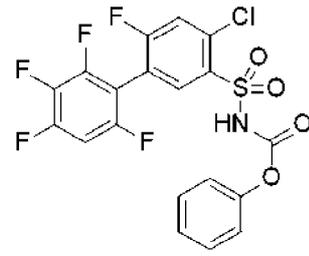
30



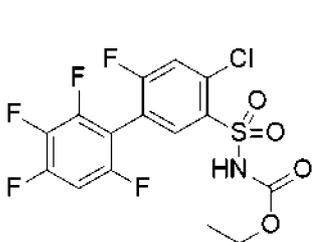
31



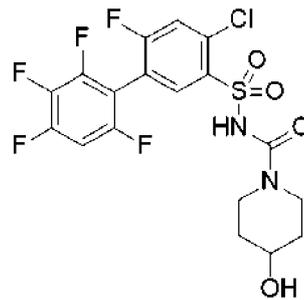
32



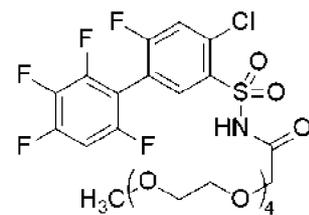
33



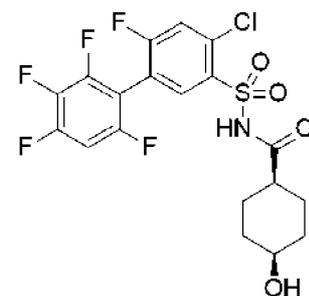
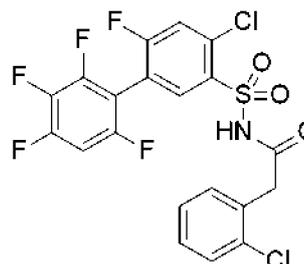
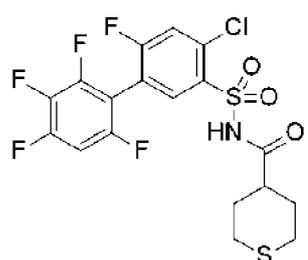
34



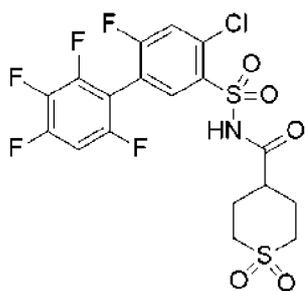
35



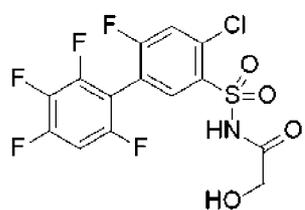
36



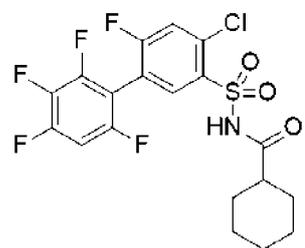
37



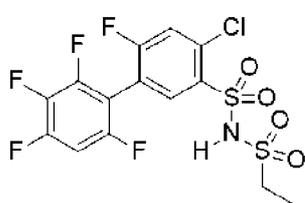
40



43

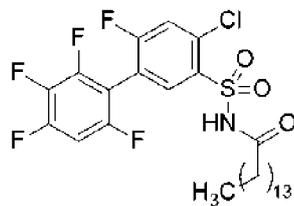


46

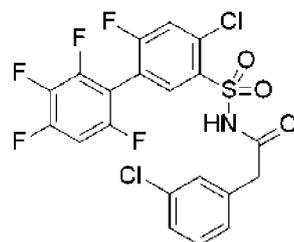


49

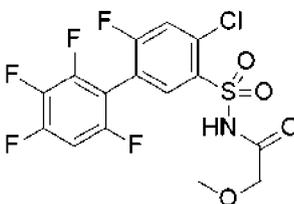
38



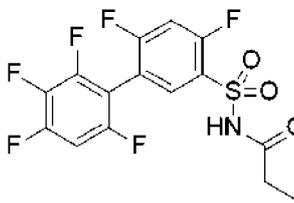
41



44

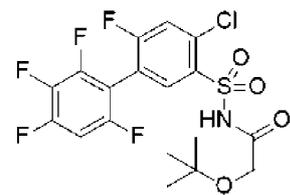


47

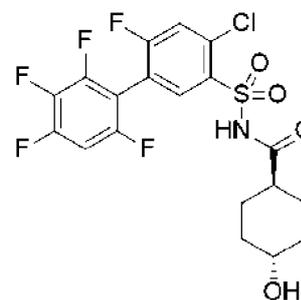


50

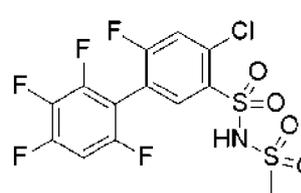
39



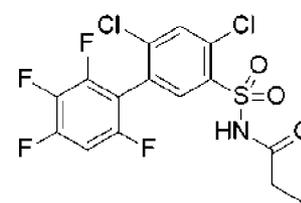
42



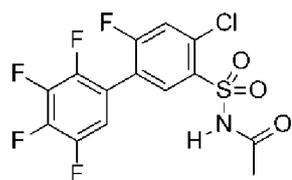
45



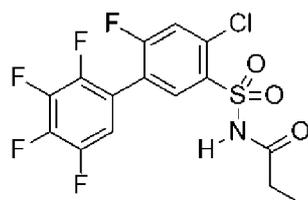
48



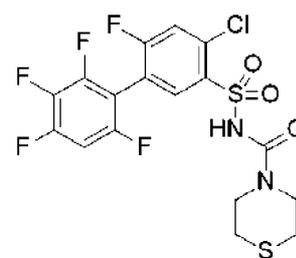
51



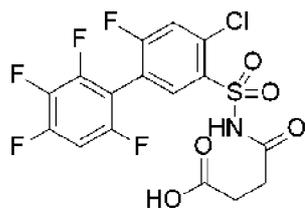
52



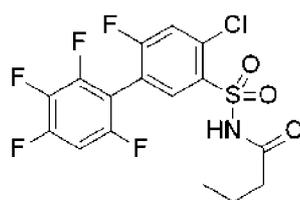
53



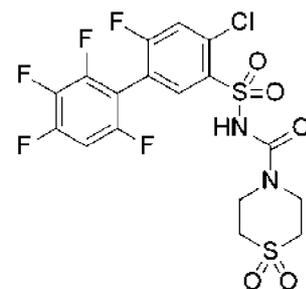
54



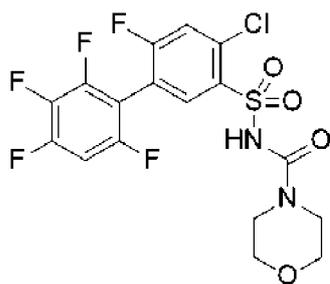
55



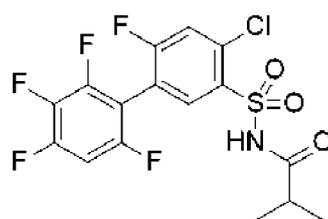
56



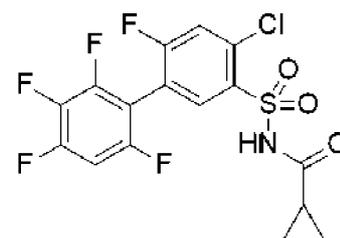
57



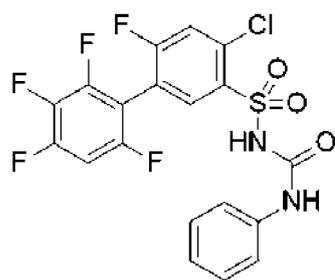
58



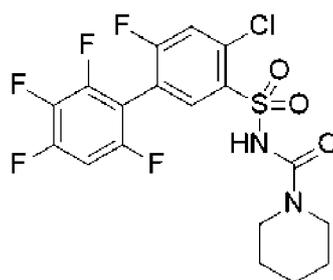
59



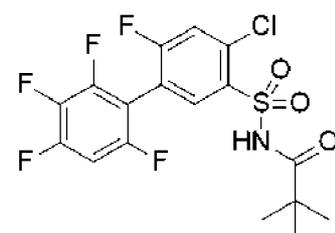
60



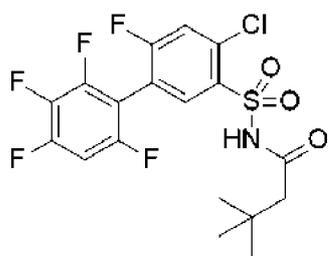
61



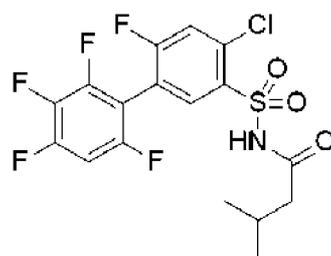
62



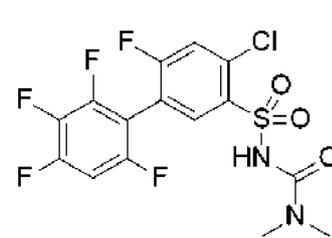
63



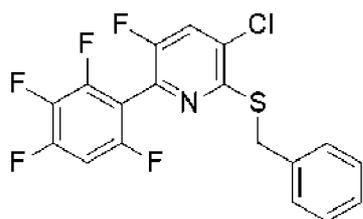
64



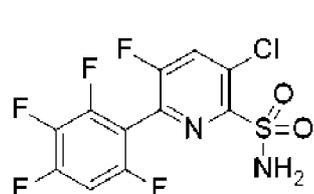
65



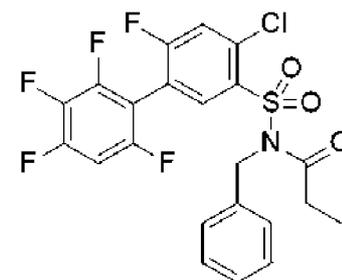
66



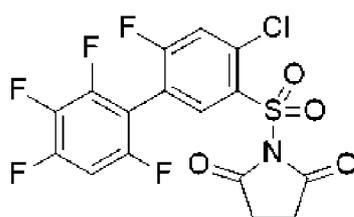
67



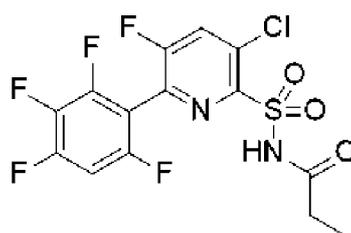
68



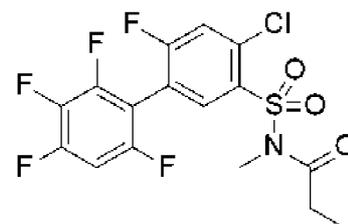
69



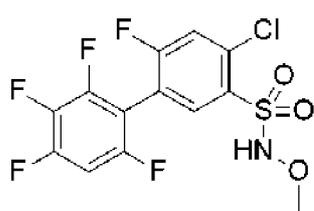
70



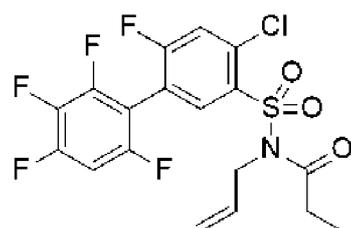
71



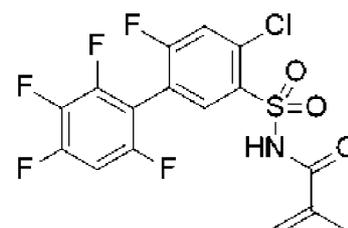
72



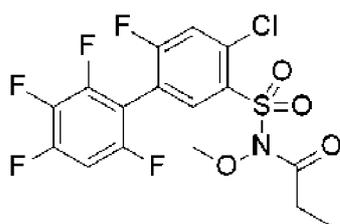
73



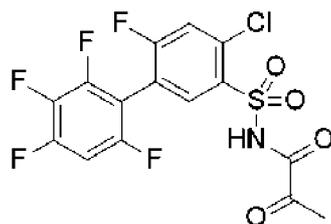
74



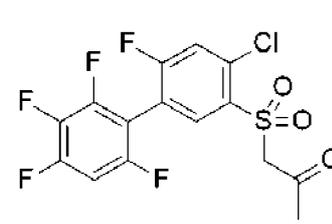
75



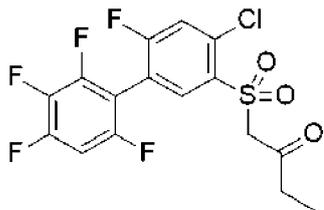
76



77



78



79

[31] В некоторых вариантах предложено Соединение **1-14** или **67**, или его соль (включая соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве). В некоторых вариантах Соединения **1-14** или **67**, или их соли (включая их соли, пригодные для применения в сельском хозяйстве) содержат формулу (IV), как определено в данном документе. В некоторых вариантах предложено Соединение **15-24**, или его соль (включая соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве). В некоторых вариантах Соединения **15-24** или их соли (включая их соли, пригодные для применения в сельском хозяйстве) содержат формулу (V), как определено в данном документе. В одном варианте предложено Соединение **18** или его соль (включая соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве). В некоторых вариантах предложено Соединение **25-66** или **68-79**, или его соль (включая соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве). В некоторых вариантах каждое из Соединений **25-66** или **68-79**, или их соли (включая их соли, пригодные для применения в сельском хозяйстве) содержат формулу (VI), как определено в данном документе. В одном варианте предложено Соединение **26** или его соль (включая соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве). В другом варианте предложено Соединение **50** или его соль (включая соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве). В еще одном варианте предложено Соединение **51** или его соль (включая соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве). В некоторых вариантах предложено Соединение **52-53**, или его соль (включая соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве). В некоторых вариантах каждое из Соединений **52-53**, или их соли (включая их соли, пригодные для применения в сельском хозяйстве) содержат формулу (VI), как определено в данном документе.

[32] В другом аспекте настоящее изобретение относится к сельскохозяйственной композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его соль и по меньшей мере один дополнительный компонент, который служит носителем.

[33] В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один дополнительный компонент сельскохозяйственной композиции представляет собой поверхностно-активное вещество или разбавитель.

[34] В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция представляет собой гербицидную композицию.

[35] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ подавления нежелательной растительности, причем указанный способ включает приведение в контакт

растительности или ее окружающей среды с гербицидно эффективным количеством соединения по настоящему изобретению или его сельскохозяйственно приемлемой соли.

[36] В одном варианте осуществления настоящего изобретения нежелательная растительность включает сорняки. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения нежелательная растительность включает сорняки, устойчивые к ингибиторам протопорфириноген IX оксидазы (PPO). В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения устойчивые к ингибитору PPO сорняки имеют мутацию dG210.

[37] В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение или композицию по настоящему изобретению применяют из расчета от 1 до 100 г на 10 000 м².

[38] В одном варианте осуществления настоящего изобретения приведение в контакт нежелательной растительности или ее среды обитания с соединением или композицией по настоящему изобретению приводит к послевсходовому подавлению нежелательной растительности. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения нежелательная растительность подавляется по меньшей мере на 60%. В другом варианте осуществления настоящего изобретения нежелательная растительность подавляется по меньшей мере на 80%. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения нежелательная растительность подавляется по меньшей мере на 90%.

[39] В одном варианте осуществления настоящего изобретения приведение в контакт нежелательной растительности или ее среды обитания с соединением или композицией по настоящему изобретению приводит к довсходовому подавлению нежелательной растительности. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения нежелательная растительность подавляется по меньшей мере на 60%. В другом варианте осуществления настоящего изобретения нежелательная растительность подавляется по меньшей мере на 80%. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения нежелательная растительность подавляется по меньшей мере на 90%.

Определения

[40] Используемые в данном документе термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеет», «имеющий», «содержит в своем составе», «содержащий в своем составе», «характеризующийся», или любые другие их варианты предназначены для обозначения неисключительного включения с учетом любого явно указанного ограничения. Например, композиция, смесь, процесс или способ, включающий или состоящий из перечня элементов, не обязательно ограничивается только этими элементами, а может включать другие элементы, не указанные конкретно или присущие такой композиции, смеси, процессу или способу.

[41] Переходная фраза «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, которые не указаны. Если она содержится в формуле изобретения, то она не допускает включения в пункт формулы материалов, отличных от указанных, за исключением примесей, которые обычно ассоциируются с ними. Когда фраза «состоящий из» встречается в одном из пункте отличительной части формулы изобретения, а не сразу

после ограничительной части, она ограничивает только элемент, указанный в этом пункте; другие элементы не исключаются из формулы изобретения в целом.

[42] Кроме того, если прямо не указано иное, «или» относится к включительному «или», а не к исключительному «или». Например, условие А или В соблюдается при любом из следующих вариантов: А является истинным (или присутствует), а В является ложным (или отсутствует), А является ложным (или отсутствует), а В является истинным (или присутствует), и оба А и В являются истинными (или присутствуют).

[43] Кроме того, элементы или компоненты по изобретению, указанные в единственном числе, предназначены не для ограничения количества случаев (т. е. появлений) элемента или компонента. Поэтому формы единственного числа следует понимать как включающие один или по меньшей мере один, а словоформа в единственном числе элемента или компонента также включает множественное число, если только число явно не подразумевается как единственное.

[44] В контексте данного документа термин «проросток», используемый отдельно или в комбинации слов, означает молодое растение, развивающееся из зародыша семени.

[45] Как указано в данном документе, термин «широколиственный», используемый отдельно или в таких терминах, как «широколиственный сорняк», означает двудольное или двусемядольное растение, термин, используемый для описания группы покрытосеменных растений, характеризующихся зародышами с двумя семядолями.

[46] В приведенных выше формулировках термин «алкил», используемый отдельно или в составе таких сложносоставных слов, как «алкилтио» или «галогеналкил», включает алкил с прямой или разветвленной цепью, например, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил или различные изомеры бутила, пентила или гексила. «Алкенил» включает алкены с прямой или разветвленной цепью, такие как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, а также различные изомеры бутенила, пентенила и гексенила. «Алкинил» включает алкины с прямой или разветвленной цепью, такие как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, а также различные изомеры бутинила, пентинила и гексинила. «Алкинил» также может включать фрагменты, состоящие из нескольких тройных связей, такие как 2,5-гексадиенил.

[47] «Алкокси» включает, например, метокси, этокси, *n*-пропилокси, изопропилокси и различные изомеры бутокси, пентокси и гексилокси.

[48] «Циклоалкил» включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[49] Термин «галоген» при использовании отдельно или в составе таких сложносоставных слов, как «галогеналкил», или при использовании в описаниях, таких как «алкил, замещенный галогеном», включает фтор, хлор, бром или йод.

[50] Общее количество атомов углерода в группе заместителя обозначается префиксом «C_i-C_j» или «C_{i-j}», где *i* и *j* являются числами от 1 до 10. Например, C₁₋₄ алкилсульфонил обозначает метилсульфонил-бутилсульфонил; C₂ алкоксиалкил обозначает CH₃OCH₂-; C₃-алкоксиалкил обозначает, например, CH₃CH(OCH₃)-,

$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ или $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$; и C_4 алкоксиалкил обозначает различные изомеры алкильной группы, замещенной алкоксигруппой, содержащей в общей сложности четыре атома углерода, примеры включают $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

[51] Когда соединение замещено заместителем, имеющим нижний индекс, который указывает, что число указанных заместителей может превышать 1, заместителей (когда они превышают 1) независимо выбирают из группы определенных заместителей, например, $(\text{R}^1)_m$, где m равно 0, 1, 2 или 3. Кроме того, когда нижний индекс указывает на диапазон, например, $(\text{R})_{i-j}$, то количество заместителей может быть выбрано из целых чисел от « i » до « j » включительно. Когда группа содержит заместитель, которым может быть, например, водород (H), тогда, когда этот заместитель принимается за водород, следует понимать, что это эквивалентно тому, что группа является незамещенной. Когда показано, что переменная группа необязательно присоединена к положению, тогда водород может находиться в этом положении, даже если это не указано в определении переменной группы. Когда указано, что одно или более положений в группе являются «не замещенными» или «незамещенными», то атомы водорода присоединяются, чтобы принять на себя любую свободную валентность.

[52] «Ароматический» указывает на то, что каждый из атомов кольца находится по существу в одной плоскости и имеет p -орбиталь, перпендикулярную плоскости кольца, и что $(4n+2)$ π -электронов, где n является целым положительным числом, связаны с кольцом в соответствии с правилом Хюккеля. Термин «ароматическая кольцевая система» обозначает карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно кольцо кольцевой системы является ароматическим.

[53] Термин «неароматическая кольцевая система» обозначает карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему, которая может быть полностью насыщенной, а также частично или полностью ненасыщенной, при условии, что ни одно из колец в кольцевой системе не является ароматическим.

[54] Термин «необязательно замещенный» в отношении гетероциклических колец относится к группам, которые являются незамещенными или имеют по меньшей мере один неводородный заместитель, не нейтрализующий биологическую активность, которой обладает незамещенный аналог. При использовании в данном документе применяются следующие определения, если не указано иное. Термин «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный» или с термином «(не)замещенный». Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и каждое замещение не зависит от другого.

[55] Термин «приемлемая соль» или «соль» в отношении к соединению по изобретению, включает катионы или анионы. Предпочтительными катионами являются ионы щелочных металлов, предпочтительно лития, натрия и калия, щелочноземельных металлов, предпочтительно кальция и магния, и переходных металлов, предпочтительно марганца, меди, цинка и железа, кроме того, аммония и замещенного аммония, в которых

от одного до четырех атомов водорода замещены C₁-C₄-алкилом, гидроксидом C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкилом, гидроксидом C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкилом, фенилом или бензилом - предпочтительно аммоний, метиламмоний, изопропиламмоний, диметиламмоний, диэтиламмоний, диизопропиламмоний, триметиламмоний, триэтиламмоний, трис(изопропил)аммоний, гептиламмоний, додециламмоний, тетрадециламмоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетрабутиламмоний, 2-гидроксиэтиламмоний (соль оламина), 2-(2-гидроксиэтил-1-окси)этил-1-иламмоний (соль дигликольамина), ди(2-гидроксиэтил-1-ил)аммоний (соль диоламина), трис(2-гидроксиэтил)аммоний (соль троламина), трис(2-гидроксипропил)аммоний, бензилтриметиламмоний, бензилтриэтиламмоний, N,N,N-триметилэтаноламмоний (холиновая соль), кроме того, ионы фосфония, ионы сульфония, предпочтительно три(C₁-C₄-алкил)сульфония, такие как триметилсульфоний, и ионы сульфоксония, предпочтительно три(C₁-C₄-алкил)сульфоксоний, и, наконец, соли полибазовых аминов, таких как N,N-бис-(3-аминопропил)метиламин и диэтилентриамин.

[56] Анионами применимых кислотно-аддитивных солей являются прежде всего хлорид, бромид, фторид, йодид, гидрогенсульфат, метилсульфат, сульфат, дигидрогенфосфат, гидрогенфосфат, нитрат, бикарбонат, карбонат, гексафторосиликат, гексафторфосфат, бензоат, а также анионы C₁-C₄-алкановых кислот - предпочтительно формиат, ацетат, пропионат и бутират.

[57] В контексте данного документа термины «нежелательная растительность» и «вредоносные растения» являются синонимами.

Получение соединений по изобретению

[58] В данной области техники известно большое разнообразие синтетических способов получения ароматических и неароматических гетероциклических колец и кольцевых систем; обширные обзоры см. в восьмитомном издании *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky and C. W. Rees editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1984 and the twelve-volume set of *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1996.

[59] Соединения по изобретению могут существовать в виде одного или более стереоизомеров. Различные стереоизомеры включают энантиомеры, диастереомеры, атропиоизомеры и геометрические изомеры. Стереоизомеры представляют собой изомеры с идентичным составом, но отличающиеся расположением атомов в пространстве, и включают энантиомеры, диастереомеры, цис-транс-изомеры (также известные как геометрические изомеры) и атропиоизомеры. Атропиоизомеры образуются в результате ограниченного вращения вокруг одинарных связей, когда вращательный барьер достаточно высок, чтобы можно было выделить изомерные виды. Специалистам в данной области техники будет понятно, что один стереоизомер может быть более активным и/или может проявлять полезные эффекты при обогащении по отношению к другому стереоизомеру (стереоизомерам) или при отделении от другого стереоизомера (стереоизомеров). Кроме того, специалистам в данной области техники известны способы

разделения, обогащения и/или селективного получения указанных стереоизомеров. Соединения по данному изобретению могут присутствовать в виде смеси стереоизомеров, отдельных стереоизомеров или в виде оптически активной формы. Комплексное обсуждение всех аспектов стереоизомерии см. в публикации Ernest L. Eliel and Samuel H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994. Соединения по изобретению обычно существуют в более чем одной форме, и формулы по изобретению, таким образом, включают все кристаллические и некристаллические формы соединений, которые они представляют. Некристаллические формы включают варианты осуществления, которые представляют собой твердые вещества, такие как воски и смолы, а также варианты осуществления, которые представляют собой жидкости, такие как растворы и расплавы. Кристаллические формы включают варианты осуществления, которые представляют собой по существу один кристаллический тип, и варианты осуществления, которые представляют собой смесь полиморфов (т. е. различных кристаллических типов). Термин «полиморф» относится к конкретной кристаллической форме химического соединения, которое может кристаллизоваться в различных кристаллических формах, причем эти формы имеют различные конфигурации и/или конформации молекул в кристаллической решетке. Хотя полиморфы могут иметь одинаковый химический состав, они также могут отличаться по составу из-за присутствия или отсутствия сокристаллизованной воды или других молекул, которые могут быть слабо или сильно связаны в кристаллической решетке. Полиморфы могут отличаться по таким химическим, физическим и биологическим свойствам, как форма кристаллов, плотность, твердость, цвет, химическая стабильность, температура плавления, гигроскопичность, суспендируемость, скорость растворения и биологическая доступность. Специалистам в данной области техники будет понятно, что полиморф соединения по изобретению может проявлять благоприятные эффекты (например, пригодность для получения применимых составов, улучшенные биологические характеристики) по сравнению с другим полиморфом или смесью полиморфов того же соединения. Получение и выделение конкретного полиморфа соединения по изобретению может быть достигнуто способами, известными специалистам в данной области техники, включая, например, кристаллизацию с применением выбранных растворителей и температур. Комплексное обсуждение полиморфизма см. в публикации R. Hilfiker, Ed., *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

[60] Специалистам в данной области очевидно, что поскольку в окружающей среде и в физиологических условиях соли химических соединений находятся в равновесном состоянии с их соответствующими несолевыми формами, соли разделяют биологическую полезность несолевых форм. Таким образом, широкий спектр солей соединений по изобретению применим для подавления нежелательной растительности (т. е. пригоден для применения в сельском хозяйстве). Соли соединений по изобретению включают соли присоединения кислот с неорганическими или органическими кислотами, такими как бромная, соляная, азотная, фосфорная, серная, уксусная, масляная, фумаровая, молочная,

малеиновая, малоновая, щавелевая, пропионовая, салициловая, винная, 4-толуилсульфоновая или валериановая кислоты. Если соединение по изобретению содержит кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота или фенол, то соли также включают соли, образованные с органическими или неорганическими основаниями, такими как пиридин, триэтиламин или аммиак, или амиды, гидриды, гидроксиды или карбонаты натрия, калия, лития, кальция, магния или бария.

[61] Кроме того, в изобретении представлены способы и промежуточные соединения для получения соединений по изобретению. Эти соединения могут быть получены с помощью общих способов, известных в области синтетической органической химии. Можно использовать один или большее количество из следующих способов и их вариантов, описанных в Схемах 1 и 2.

[62] В одном общем примере соединения формул (II) и (III) могут быть получены, как показано на Схеме 1.

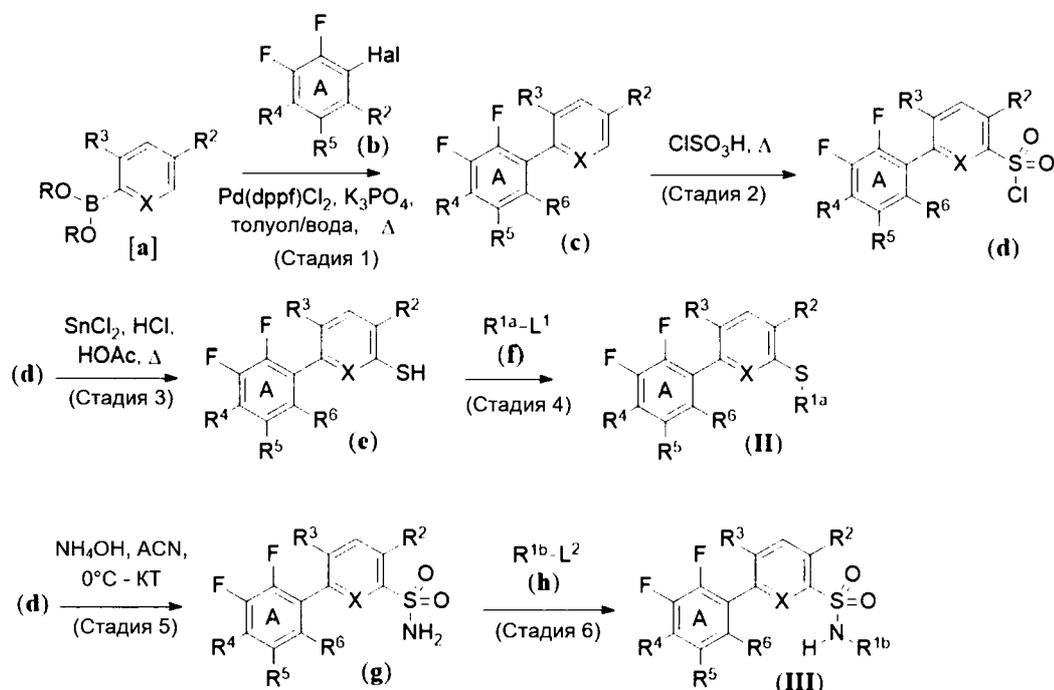


Схема 1

[63] Соответственно, как показано на Стадии 1 Схемы 1, соединения формулы с, где каждый из R^2 и R^3 может представлять собой Cl или F, каждый из R^4 , R^5 и R^6 может представлять собой H или F, и где кольцо A включает по меньшей мере 4 атома F, могут быть получены реакцией бороната (например, бороната пинакола) или бороновой кислоты формулы (a) с замещенным фенолом формулы (b), где Hal представляет собой Br или I, с использованием условий реакции кросс-сочетания при помощи металлического катализатора. Подходящие катализаторы включают палладиевые катализаторы, такие как Pd(OAc)_2 или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II). Подобные условия реакции Suzuki-Miyaura известны специалистам в данной области техники. Соединение формулы (c) можно превратить в сульфонилхлорид формулы (d) посредством реакции сульфирования с использованием сернохлоридной кислоты при нагревании, как

показано на Стадии 2. Сульфонилхлорид формулы(**d**) можно превратить в тиол формулы (**e**) путем восстановления, например, с использованием SnCl_2 в качестве восстановителя, как показано на Стадии 3. Также могут быть использованы другие восстановители, такие как трифенилфосфин, цинк/дихлордиметилсилан. Затем, как показано на Стадии 4, проводят реакцию тиола формулы (**e**) с алкилирующим агентом формулы (**f**), где R^{1a} имеет такое значение, как определено в данном документе, но не представляет собой H, а L^1 представляет собой уходящую группу, такую как галогенид или сульфонат, дает соединение формулы (**II**), где R^{1a} имеет такое значение, как определено в данном документе.

[64] В альтернативном варианте реакция сульфонилхлорида формулы (**d**) с источником аммиака, таким как гидроксид аммония, дает соединение формулы (**g**), как показано на Стадии 5. Как показано на Стадии 6, последующая реакция соединения формулы (**g**) с алкилирующим, сульфирующим или ацилирующим реагентом формулы (**h**), где R^{1b} имеет такое значение, как определено в другом месте данного документа, но не представляет собой H, и где L^2 представляет собой галоген или активную уходящую сложноэфирную группу, дает соединение формулы (**III**), где R^1 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{1b}$, и где R^{1b} имеет такое значение, как определено в данном документе.

[65] В альтернативном варианте, как показано на Стадии 6, сульфонилхлорид формулы (**e**) можно превратить в тиол формулы (**i**) путем восстановления, например, с использованием SnCl_2 в качестве восстановителя. Также можно использовать другие восстановители, такие как трифенилфосфин, цинк/дихлордиметилсилан. Затем, как показано на Стадии 7, проводят реакцию тиола формулы (**i**) с алкилирующим агентом формулы (**j**), где R^{1a} имеет такое значение, как определено в данном документе, но не представляет собой H, а L^2 представляет собой уходящую группу, такую как галогенид или сульфонат, дает соединение формулы (**II**), где R^{1a} имеет такое значение, как определено в данном документе.

[66] В другом общем примере соединения формул (**II**) и (**III**) также могут быть получены, как показано на Схеме 2.

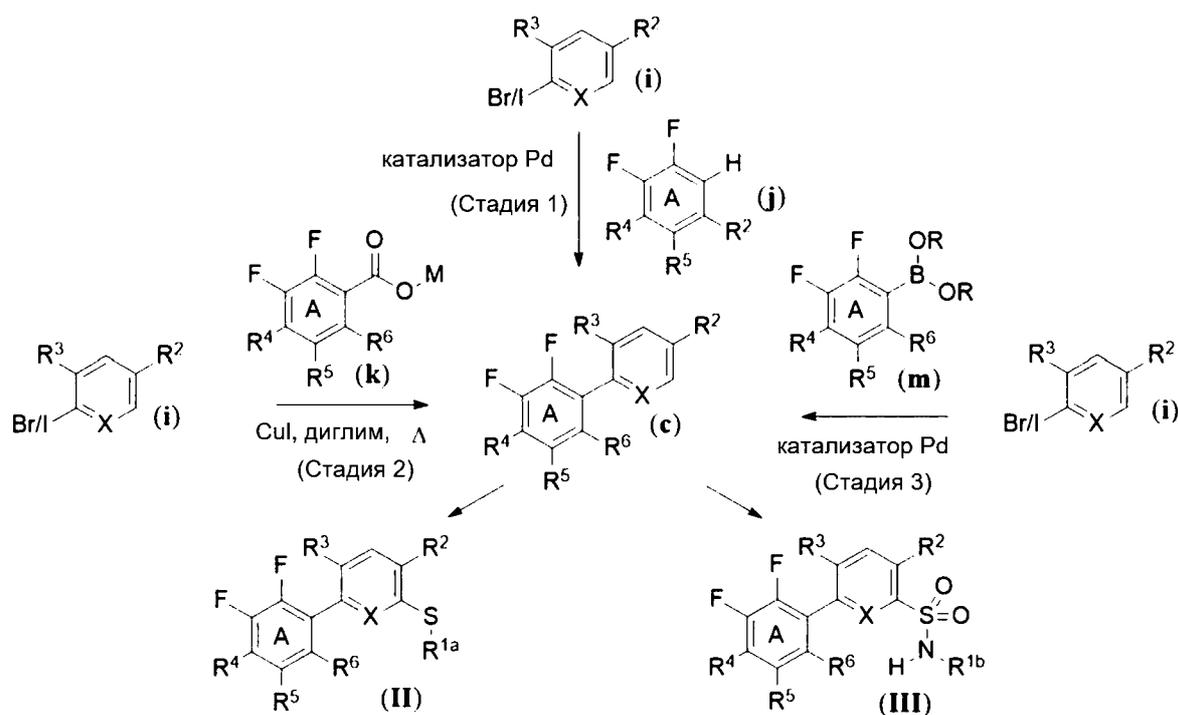


Схема 2

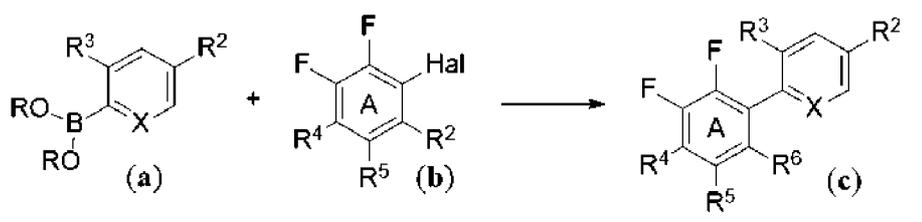
[67] Соответственно, как показано на Стадии 1 Схемы 2, соединение формулы (i) может взаимодействовать с фторбензольным соединением формулы (j), где кольцо А включает по меньшей мере 4 атома фтора. Такие сочетания «арил-арил» известны специалистам в данной области техники и требуют использования металлического катализатора, такого как Pd(OAc)₂.

[68] В альтернативном варианте, как показано на Стадии 2, соединение формулы (i) можно подвергнуть взаимодействию с соединением формулы (k), где М представляет собой либо Na⁺, либо K⁺, в условиях, благоприятных для декарбоксилирующего сочетания «арил-арил». Примеры реакций, опосредованных медью, известны специалистам в данной области техники и обычно требуют наличия лиганда, такого как 1,10-фенантролин.

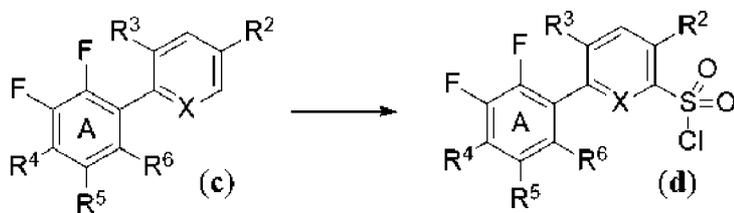
[69] Другой вариант получения соединения формулы (c), как показано на Стадии 3, включает реакцию соединения формулы (c) с бороновой кислотой или боронатом формулы (m) с использованием условий Suzuki-Miyaura, известных специалистам в этой области техники. Соединение формулы (c) затем можно превратить в соединения формул (II) или (III), как описано выше на Схеме 1.

[70] В одном аспекте предложен способ получения соединения формулы (II), как описано в данном документе, или его соли, включающий:

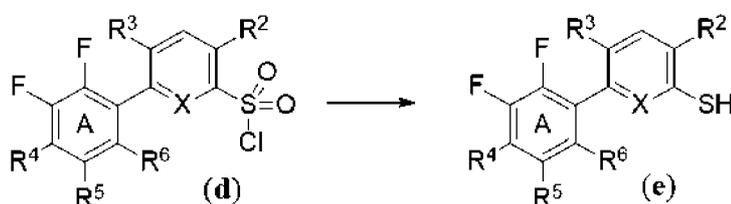
взаимодействие бороната (например, бороната пинакола) или бороновой кислоты формулы (a) с замещенным фенилом формулы (b), где Hal представляет собой Br или I, с получением фторированного соединения формулы (c),



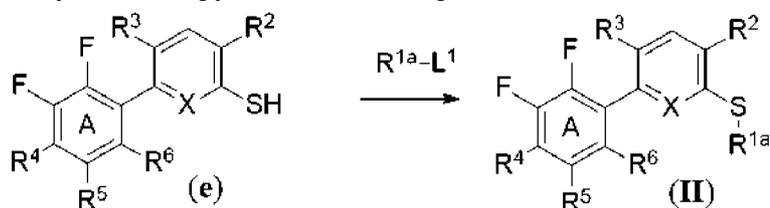
взаимодействие галогенированного соединения формулы (c) с хлорсульфоновой кислотой с получением сульфонилхлорида формулы (d),



восстановление сульфонилхлорида формулы (d) до тиола формулы (e),

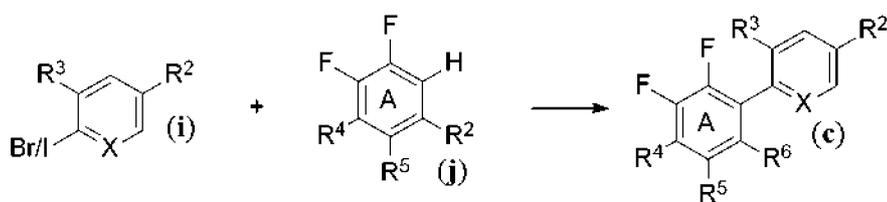


алкилирование тиола формулы алкилирующим агентом формулы $R^{1a}-L^1$, где L^1 представляет собой уходящую группу, а R^{1a} имеет такое значение, как определено в данном документе в другом месте, с образованием соединения формулы (II),



, где X, R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют такие значения, как описано в данном документе в другом месте.

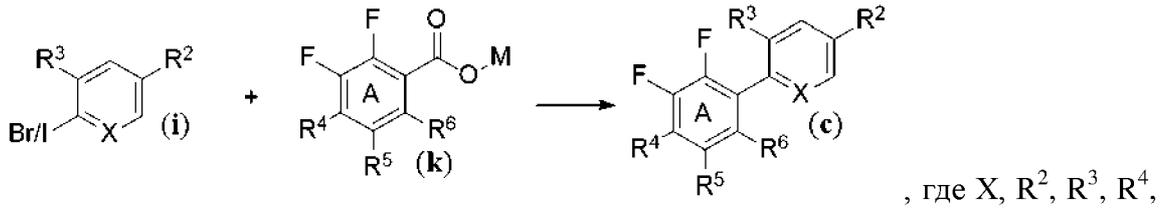
[71] В одном варианте соединение формулы (c) может быть получено путем взаимодействия фенилбромида или иодида формулы (i) с фторированным бензолом формулы (j),



, где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют такие значения, как описано в данном документе в другом месте; или когда X представляет собой N, R^2 может представлять собой NH_2 .

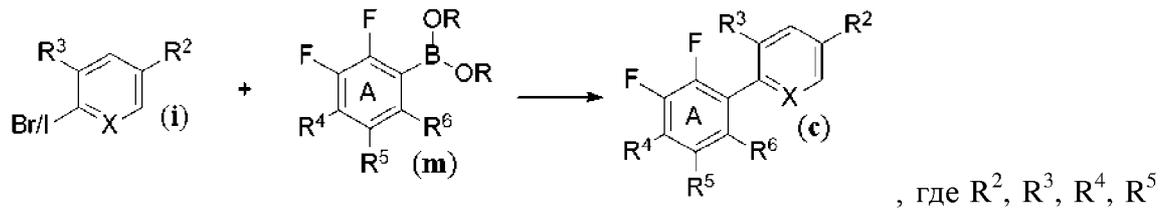
[72] В другом варианте соединение формулы (c) может быть получено путем взаимодействия фенилбромида или иодида формулы (i) с фенилкарбосилатом натрия или

калия формулы (k),



R⁵ и R⁶ имеют такие значения, как описано в данном документе в другом месте.

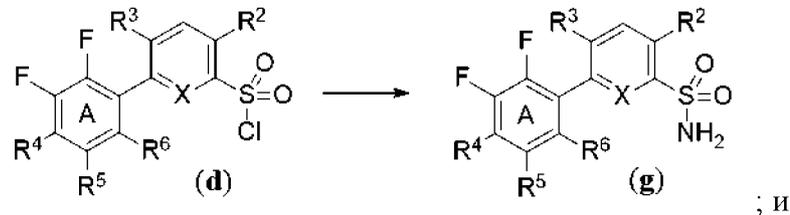
[73] В еще одном варианте соединения формулы (c) может быть получено путем взаимодействия фенолбромида или иодида формулы (i) с фенолборонатом или бороновой кислотой формулы (m),



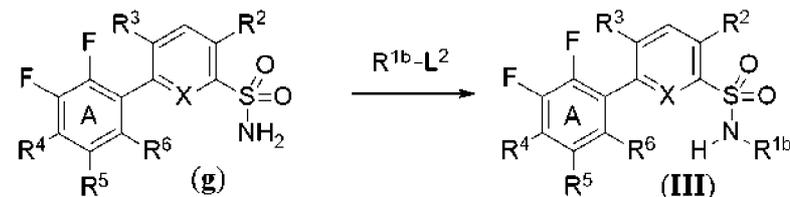
и R⁶ имеют такие значения, как описано в данном документе в другом месте; или когда X представляет собой N, R² может представлять собой NH₂.

[74] В другом аспекте предложен способ получения соединения формулы (III), как описано в данном документе, или его соли, включающий:

превращение соединения формулы (a) в сульфонилхлорид формулы (d), как описано выше, и взаимодействие сульфонилхлорида с источником аммиака с образованием соединения формулы (g),

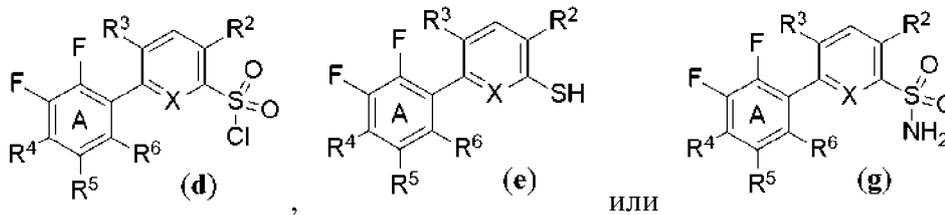


взаимодействие соединения формулы (g) с алкилирующим, ацилирующим или сульфорирующим агентом формулы R^{1b}-L², где L² представляет собой галоген или активную сложноэфирную уходящую группу, а R^{1b} имеет такое значение, как определено в данном документе в другом месте, с образованием соединения формулы (III),



[75] В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{1b} представляет собой алкилирующий агент. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{1b} представляет собой ацилирующий агент, в еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{1b} представляет собой сульфорирующий агент.

[76] Любой из вариантов осуществления настоящего изобретения и вариантов, описанных в данном документе для соединений формул (II) или (III), также применим к промежуточным соединениям формул (d), (e) или (g). В некоторых аспектах предложено соединение формулы (d), (e) или (g):



или его соль (включая его соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве).

[77] Специалистам в данной области техники известно, что различные функциональные группы могут быть преобразованы в другие с получением различных соединений по изобретению. В качестве ценного ресурса, иллюстрирующего взаимопревращение функциональных групп простым и понятным способом, см. Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Ed., Wiley- VCH, New York, 1999.

[78] Также известно, что некоторые реагенты и условия реакции, описанные выше для получения соединений по изобретению, могут быть несовместимы с определенными функциональными свойствами, присутствующими в промежуточных соединениях. В этих случаях включение в синтез последовательностей защиты/снятия защиты или взаимопревращений функциональных групп будет способствовать получению желаемых продуктов. Применение и выбор защитных групп будут очевидными для специалиста в области химического синтеза (см. например, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых случаях после введения того или иного реагента, как показано на любой отдельной схеме, для завершения синтеза соединений по изобретению может потребоваться проведение дополнительных стандартных стадий синтеза, которые не описаны подробно. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что для получения соединений по изобретению может потребоваться выполнить комбинацию стадий, проиллюстрированных на приведенных выше схемах, в порядке, отличном от того, который подразумевается в представленных описаниях.

[79] Специалистам в данной области техники также будет понятно, что соединения по изобретению и промежуточные соединения, описанные в данном документе, могут быть подвергнуты различным электрофильным, нуклеофильным, радикальным, металлоорганическим, окислительным и восстановительным реакциям с добавлением заместителей или модификацией существующих заместителей.

Композиции

[80] В определенных аспектах соединение по настоящему изобретению, включая его соль, пригодную для применения в сельском хозяйстве, можно использовать в качестве гербицидного активного ингредиента в составе рецептуры с по меньшей мере

одним дополнительным компонентом, выбранным из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, твердых разбавителей и жидких разбавителей, который служит в качестве носителя. Ингредиенты состава выбирают таким образом, чтобы они соответствовали физическим свойствам активного ингредиента, способу применения и факторам окружающей среды, таким как тип почвы, влажность и температура.

[81] В некоторых вариантах представленные в данном документе композиции являются гербицидами. В некоторых вариантах композиции содержат соединение по настоящему изобретению, которое контролирует или изменяет рост растений. В определенных вариантах композиции включают гербицидно эффективное количество соединения, таким образом, что количество такого соединения способно оказывать контролирующее или модифицирующее действие на рост растений. Контролирующие или модифицирующие эффекты включают все отклонения от естественного развития, например, гибель, замедление, ожог листьев, альбинизм, карликовость и тому подобное.

[82] Жидкие составы включают растворы (включая эмульгируемые концентраты), суспензии, эмульсии (включая микроэмульсии, эмульсии типа масло в воде, текучие концентраты и/или суспензии) и тому подобное, которые необязательно могут быть загущены в гели. Общие типы водных жидких составов представляют собой растворимый концентрат, суспензионный концентрат, капсулированную суспензию, концентрированную эмульсию, микроэмульсию, эмульсию типа масло в воде, текучий концентрат и суспоэмульсию. Общие типы неводных жидких составов представляют собой эмульгируемый концентрат, микроэмульгируемый концентрат, диспергируемый концентрат и масляную дисперсию.

[83] Общие типы твердых составов представляют собой пылевидный препарат, порошки, гранулы, пеллеты, приллы, пастилки, таблетки, наполненные пленки (включая оболочки для семян) и тому подобное, которые могут быть диспергируемыми в воде («смачиваемыми») или водорастворимыми. Пленки и покрытия, образованные из пленкообразующих растворов или текучих суспензий, особенно подходят для обработки семян. Активный ингредиент может быть (микро)инкапсулирован и далее сформирован в суспензию или твердый состав. В качестве альтернативы, весь состав активного ингредиента может быть инкапсулирован (или «покрыт»). Инкапсуляция может регулировать или задерживать высвобождение активного ингредиента. Эмульгируемая гранула сочетает в себе преимущества как эмульгируемого концентрированного состава, так и сухого гранулированного состава. Высококонцентрированные составы в основном применяются в качестве промежуточных продуктов для дальнейших составов.

[84] Распыляемые составы обычно выдерживают в подходящей среде перед распылением. Такие жидкие и твердые составы изготавливаются таким образом, чтобы их можно было легко разбавить в среде для распыления, обычно в воде, но иногда в другой подходящей среде, например, в ароматическом или парафиновом углеводороде или растительном масле. Объем опрыскивания может составлять от одного до нескольких тысяч литров на гектар, но чаще всего находится в диапазоне от десяти до нескольких

сотен литров на гектар. Распыляемые составы могут быть смешаны с водой или другой подходящей средой для внекорневой обработки воздушным или наземным способом, или для внесения в среду для выращивания растения.

[85] Жидкие и сухие составы можно добавлять непосредственно в системы капельного орошения или вносить в борозду при посадке.

[86] Как правило, составы содержат эффективные количества активного ингредиента, разбавителя и поверхностно-активного вещества в следующих приблизительных диапазонах, указанных в таблице 2, которые составляют до 100 процентов по массе.

Таблица 2. Соотношения составов

	Массовая доля		
	Активный ингредиент	Разбавитель	Поверхностно-активное вещество
Диспергируемые и растворимые в воде гранулы, таблетки и порошки	0,001-90	0-99,999	0-15
Масляные дисперсии, суспензии, эмульсии Растворы (включая эмульгируемые концентраты)	1-50	40-99	0-50
Пылевидный препарат	1-25	70-99	0-5
Гранулы и пеллеты	0,001-99	5-99,999	0-15
Составы с высокой концентрацией	90-99	0-10	0-2

[87] Твердые разбавители включают, например, глины, такие как бентонит, монтмориллонит, аттапулгит и каолин, гипс, целлюлозу, диоксид титана, оксид цинка, крахмал, декстрин, сахара (например, лактозу, сахарозу), кремнезем, тальк, слюду, кизельгур, мочевины, карбонат кальция, карбонат и бикарбонат натрия и сульфат натрия. Типичные твердые разбавители описаны в публикации Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

[88] Жидкие разбавители включают, например, воду; *N,N*-диметилалканамиды (например, *N,N*-диметилформамид); лимонен; диметилсульфоксид; *N*-алкилпирролидоны (например, *N*-метилпирролидинон); алкилфосфаты (например, триэтилфосфат); этиленгликоль; триэтиленгликоль; пропиленгликоль; дипропиленгликоль; полипропиленгликоль; пропиленкарбонат; бутиленкарбонат; парафины (например, белые минеральные масла, нормальные парафины, изопарафины); алкилбензолы; алкилнафталины; глицерин; триацетат глицерина; сорбитол; ароматические углеводороды; деароматизированные алифатики; алкилбензолы; алкилнафталины; кетоны,

такие как циклогексанон, 2-гептанон, изофорон и 4-гидрокси-4-метил-2-пентанон; ацетаты, такие как изоамилацетат, гексилацетат, гептилацетат, октилацетат, нонилацетат, тридецилацетат и изоборнилацетат; другие эфиры, такие как алкилированные лактатные эфиры, эфиры двухосновных кислот, алкил- и арилбензоаты и γ -бутиролактон; и спирты, которые могут быть линейными, разветвленными, насыщенными или ненасыщенными, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропиловый спирт, *n*-бутанол, изобутиловый спирт, *n*-гексанол, 2-этилгексанол, *n*-октанол, деканол, изодециловый спирт, изооктадеканол, цетиловый спирт, лауриловый спирт, тридециловый спирт, олеиловый спирт, циклогексанол, тетрагидрофурфуриловый спирт, диацетоновый спирт, крезол и бензиловый спирт. Жидкие разбавители также включают глицериновые эфиры насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (как правило, C₆-C₂₂), такие как масла семян и плодов растений (например, оливковое, касторовое, льняное, кунжутное, кукурузное, арахисовое, подсолнечное, виноградное, сафлоровое, хлопковое, соевое, рапсовое, кокосовое и пальмовое), жиры животного происхождения (например, говяжий жир, свиной жир, сало, жир печени трески, рыбий жир) и их смеси. Жидкие разбавители также включают алкилированные жирные кислоты (например, метилированные, этилированные, бутилированные), причем жирные кислоты могут быть получены путем гидролиза глицериновых эфиров из растительных и животных источников и могут быть очищены путем дистилляции. Типичные жидкие разбавители описаны в публикации C. Marsden & S. Mann, *Solvents Guide*, Cleaver-Hume Press, London, 1963.

[89] Поверхностно-активные вещества могут быть классифицированы как неионные, анионные или катионные. Неионные поверхностно-активные вещества, применяемые в настоящих составах, включают, но не ограничиваются ими: спиртовые алкоксилаты, такие как спиртовые алкоксилаты на основе природных и синтетических спиртов (которые могут быть разветвленными или линейными) и полученные из спиртов и этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей; этоксилаты аминов, алканоламиды и этоксилированные алканоламиды; алкоксилированные триглицериды, такие как этоксилированные соевые, касторовые и рапсовые масла; алкилфенольные алкоксилаты, такие как этоксилаты октилфенола, этоксилаты нонилфенола, этоксилаты динонилфенола и этоксилаты додецилфенола (полученные из фенолов и этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); блоксополимеры, полученные из этиленоксида или пропиленоксида, и обратные блоксополимеры, где концевые блоки получены из пропиленоксида; этоксилированные жирные кислоты; этоксилированные жирные эфиры и масла; этоксилированные метиловые эфиры; этоксилированный тристирилфенол (включая полученные из этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); эфиры жирных кислот, эфиры глицерина, производные на основе ланолина, полиэтоксилатные эфиры, такие как полиэтоксилированные эфиры жирных кислот сорбитана, полиэтоксилированные эфиры жирных кислот сорбита и полиэтоксилированные эфиры жирных кислот глицерина; другие производные сорбитана, такие как эфиры сорбитана; полимерные поверхностно-активные вещества, такие как

случайные сополимеры, блок-сополимеры, алкидные ПЭГ (полиэтиленгликолевые) смолы, привитые или гребенчатые полимеры и звездчатые полимеры; полиэтиленгликоли (ПЭГ); эфиры жирных кислот полиэтиленгликоля; поверхностно-активные вещества на основе кремния; и производные сахара, такие как эфиры сахарозы, алкильные полигликозиды и алкильные полисахариды.

[90] Применимые анионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими: алкиларилсульфоновые кислоты и их соли; карбоксилированные этоксилаты спиртов или алкилфенолов; производные дифенилсульфоната; лигнин и производные лигнина, такие как лигносульфонаты; малеиновая или янтарная кислоты или их ангидриды; олефиновые сульфонаты; фосфатные эфиры, такие как фосфатные эфиры алкоксилатов спиртов, фосфатные эфиры алкоксилатов алкилфенолов и фосфатные эфиры этоксилатов стирилфенолов; поверхностно-активные вещества на основе белков; производные саркозина; сульфат стирилфенолового эфира; сульфаты и сульфонаты масел и жирных кислот; сульфаты и сульфонаты этоксилированных алкилфенолов; сульфаты спиртов; сульфаты этоксилированных спиртов; сульфонаты аминов и амидов, таких как *N,N*-алкилтаураты; сульфонаты бензола, кумола, толуола, ксилола, додецила и тридецилбензолов; сульфонаты конденсированных нафталинов; сульфонаты нафталина и алкилнафталина; сульфонаты фракционированных нефтепродуктов; сульфосукцинаматы; и сульфосукцинаты и их производные, такие как соли диалкилсульфосукцинатов.

[91] Применимые катионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими: амиды и этоксилированные амиды; амины, такие как *N*-алкилпропандиамины, трипропилентриамины и дипропилентетраамины, и этоксилированные амины, этоксилированные диамины и пропоксилированные амины (полученные из аминов и этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); соли аминов, такие как ацетаты аминов и соли диаминов; соли четвертичного аммония, такие как четвертичные соли, этоксилированные четвертичные соли и дичетвертичные соли; и оксиды аминов, такие как оксиды алкилдиметиламина и бис-(2-гидроксиэтил)-алкиламина.

[92] Также в настоящих составах применимы смеси неионных и анионных поверхностно-активных веществ или смеси неионных и катионных поверхностно-активных веществ. Неионные, анионные и катионные поверхностно-активные вещества и их рекомендуемые применения описаны в различных опубликованных справочниках, включая *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, ежегодных американских и международных изданиях, опубликованных McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; and A. S. Davidson and B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

[93] Составы по настоящему изобретению могут также содержать вспомогательные вещества и добавки, известные специалистам в данной области техники как вспомогательные вещества для составов (некоторые из них могут рассматриваться также

как твердые разбавители, жидкие разбавители или поверхностно-активные вещества). Такие вспомогательные вещества и добавки для составов могут регулировать следующие параметры: pH (буферы), вспенивание при обработке (пеногасители, например, полиорганосилоксаны), осаждение активных ингредиентов (суспендирующие агенты), вязкость (тиксотропные загустители), рост микроорганизмов в контейнере (антимикробные средства), замораживание продукта (антифризы), цвет (красители/пигментные дисперсии), смывание (пленкообразователи или стикеры), испарение (замедлители испарения) и другие свойства состава. Пленкообразователи включают, например, поливинилацетаты, сополимеры поливинилацетата, сополимер поливинилпирролидона с винулацетатом, поливиниловые спирты, сополимеры поливинилового спирта и воски. Примеры вспомогательных веществ и добавок для составов включают те, которые перечислены в *McCutcheon's Volume 2: Functional Materials*, ежегодных международных и североамериканских изданиях, публикуемых McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; and PCT Publication WO 03/024222.

[94] Соединения по изобретению и любые другие активные ингредиенты, как правило, включают в настоящие составы путем растворения активного ингредиента в растворителе или путем измельчения в жидком или сухом разбавителе. Растворы, включая эмульгируемые концентраты, могут быть получены путем простого смешивания ингредиентов. Если растворитель жидкого состава, предназначенного для применения в качестве эмульгируемого концентрата, не смешивается с водой, обычно добавляют эмульгатор для эмульгирования растворителя, содержащего активный ингредиент, при разбавлении водой. Суспензии активных ингредиентов с диаметром частиц до 2000 микрон могут быть подвергнуты мокрому измельчению в мельницах со средой для получения частиц со средним диаметром менее 3 микрон. Водные суспензии могут быть преобразованы в готовые суспензионные концентраты (см., например, патент США № 3 060 084) или подвергнуты дальнейшей обработке путем распылительной сушки с получением диспергируемых в воде гранул. Сухие составы обычно требуют сухого помола, который позволяет получить частицы среднего диаметра в диапазоне от 2 до 10 микрон. Пылевидные препараты и порошки могут быть получены путем смешивания и, как правило, измельчения (например, с помощью молотковой мельницы или струйной мельницы). Гранулы и пеллеты могут быть получены путем распыления активного материала на предварительно сформированные гранулированные носители или с помощью методов агломерации. См. Browning, «Agglomeration», *Chemical Engineering*, December 4, 1967, pp 147-48, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 and following, и публикацию PCT WO 91/13546. Пеллеты могут быть получены, как описано в патенте США № 4 172 714. Диспергируемые в воде и водорастворимые гранулы можно получить, как описано в патентах США № 4 144 050 и 3 920 442 и патенте Германии № 3 246 493. Таблетки могут быть получены в соответствии с методикой, изложенной в патентах США № 5 180 587, 5 232 701 и 5 208 030. Пленки

могут быть получены в соответствии с методикой, изложенной в патенте Великобритании № 2 095 558 и патенте США № 3 299 566.

[95] Для получения дополнительной информации относительно техники получения составов см. T. S. Woods, «The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture» in *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. См. также патент США № 3 235 361, Col. 6, line 16 through Col. 7, line 19 and Examples 10-41; патент США № 3 309 192, Col. 5, line 43 through Col. 7, line 62 and Examples 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 and 169-182; патент США № 2 891 855, Col. 3, line 66 through Col. 5, line 17 and Examples 1-4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp 81-96; Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; and *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

Биологическая активность

[96] Результаты испытаний показывают, что соединения по настоящему изобретению являются высокоактивными довсходовыми и/или послевсходовыми гербицидами и/или регуляторами роста растений. Соединения по изобретению обычно проявляют наибольшую активность для послевсходовой борьбы с сорняками (например, при внесении после появления всходов сорняков из почвы) и довсходовой борьбы с сорняками (например, при внесении до появления всходов сорняков из почвы). Многие из них могут применяться для до- и/или послевсходовой борьбы с сорняками широкого спектра действия в зонах, где желателен полный контроль всей растительности, например, вокруг резервуаров для хранения топлива, промышленных складов, автостоянок, кинотеатров, аэродромов, берегов рек, оросительных и других водных путей, вокруг рекламных щитов, автомобильных и железнодорожных сооружений. Многие из соединений по настоящему изобретению, благодаря избирательному метаболизму в сельскохозяйственных культурах по сравнению с сорняками, или избирательной активности в очаге физиологического ингибирования в сельскохозяйственных культурах и сорняках, или избирательному размещению на или в среде смешения сельскохозяйственных культур и сорняков, применимы для избирательного подавления травянистых и широколистных сорняков в смешении сельскохозяйственных культур и сорняков. Специалистам в данной области техники будет понятно, что предпочтительная комбинация этих факторов избирательности в соединении или группе соединений может быть легко определена путем проведения обычных биологических и/или биохимических анализов.

[97] В некоторых вариантах, в настоящем изобретении предложен способ подавления нежелательной растительности, включающий применение соединения формулы (II), (II) или (III), или его соли (включая пригодную для применения в сельском хозяйстве соль). В некоторых вариантах соединение применяют при низкой норме

внесения. В определенных вариантах соединение применяется при норме внесения от 1 до 10 000 г на 10 000 м², от 2 до 5000 г на 10 000 м², от 5 до 2000 г на 10 000 м², от 1 до 1000 г на 10 000 м², от 1 до 500 г на 10 000 м², от 1 до 100 г на 10 000 м², от 1 до 75 г на 10 000 м², от 15 до 1000 г на 10 000 м², от 15 до 100 г на 10 000 м², от 15 до 75 г на 10 000 м² или от 15 до 60 г на 10 000 м². В определенных вариантах вышеизложенного, применение соединения при вышеуказанных нормах внесения обеспечивает послевсходовую борьбу с нежелательной растительностью и/или довсходовую борьбу с нежелательной растительностью.

[98] В определенных вариантах применение соединения, в том числе при вышеупомянутой норме внесения, приводит к контактному воздействию. В одном из вариантов, контактное воздействие подразумевает, что гербицид используется для уменьшения присутствия сорняков на момент обработки. Контактное воздействие часто используется на полях с минимальной или нулевой обработкой почвы, поскольку с сорняками невозможно справиться путем обработки почвы. Контактное применение может быть применено после уборки урожая и/или до появления всходов. Контактное воздействие может быть применимо для борьбы с сорняками, которые появляются между вегетационными периодами.

[99] В определенных вариантах применение соединения, в том числе при вышеупомянутой норме внесения, обеспечивает остаточный контроль. Соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы в качестве довсходовых гербицидов, которые могут применяться после посадки культуры, но до всходов культуры и/или сорняков. Гербициды, рассматриваемые как довсходовые, также могут быть отнесены к гербицидам, обеспечивающим «остаточное подавление», и обеспечивают продолжительное подавление прорастающих или недавно появившихся сорняков.

[100] В одном варианте подавление нежелательной растительности составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или около 100%. В некоторых вариантах вышеизложенного нежелательная растительность представляет собой сорняк. В одном варианте нежелательная растительность представляет собой сорняк, устойчивый к ингибиторам РРО.

[101] Примеры полей сельскохозяйственных культур, обрабатываемых соединениями по настоящему изобретению, включают поля съедобных культур, такие как поля арахиса, сои, кукурузы и пшеницы, поля кормовых культур, такие как поля сорго и овса, поля технических культур, такие как поля хлопка и рапса, и поля сахарных культур, такие как поля сахарного тростника и поля сахарной свеклы. В одном варианте, поля сельскохозяйственных культур, обработанные соединениями по настоящему изобретению, включают поля кукурузы, сои, пшеницы и хлопка.

[102] Примеры овощных полей, обрабатываемых соединениями по настоящему

изобретению, включают поля для выращивания пасленовых овощей (баклажаны, томаты, болгарский перец, стручковый перец, картофель и тому подобное), поля для выращивания бахчевых овощей (огурцы, тыквы, кабачки, арбузы, дыни и тому подобное), поля для выращивания крестоцветных овощей (редис, репа, хрен, кольраби, китайская капуста, кочанная капуста, горчица, брокколи, цветная капуста и тому подобное), поля для выращивания астровых овощей (лопухи, хризантемы салатные, артишоки, латуки и тому подобное), поля для выращивания лилейных овощей (лук-порей, лук репчатый, чеснок, спаржа), поля для выращивания зонтичных овощей (морковь, петрушка, сельдерей, пастернак и тому подобное), поля для выращивания хеноподиевых овощей (шпинат, мангольд и тому подобное), поля для выращивания яснотковых (перилла, мята, базилик и лаванда), поля клубники, поля батата, поля ямса и поля таро.

[103] Примеры земель для многолетних культур в настоящем изобретении включают фруктовые сады, чайные поля, тутовые поля, кофейные поля, банановые поля, пальмовые поля, поля цветущих деревьев, поля цветущих деревьев, поля посадочного материала, поля питомников, лесные угодья и сады. Примеры садовых деревьев по настоящему изобретению включают в себя семечковые фрукты (яблоки, груши, японские груши, китайские айвы, айвы и тому подобное), косточковые фрукты (персики, сливы, нектарины, японские абрикосы, вишни, абрикосы, сливы для изготовления чернослива и тому подобное), цитрусовые фрукты (*Citrus unshiu*, апельсины, лимоны, лаймы, грейпфруты и тому подобное), ореховые деревья (каштаны, грецкие орехи, фундук, миндаль, фисташки, орехи кешью, макадамия и тому подобное), ягодные фрукты (виноград, черника, клюква, ежевика, малина и тому подобное), японская хурма, оливки и локва.

[104] Примеры несельскохозяйственных земель по настоящему изобретению включают спортивные площадки, пустыри, обочины железных дорог, парки, парковки, обочины дорог, сухие русла рек, земли под линиями электропередач, жилые участки и заводские территории.

[105] Сельскохозяйственная культура, выращиваемая на поле в соответствии с настоящим изобретением, не ограничивается, если она представляет собой сорт, обычно выращиваемый в качестве сельскохозяйственной культуры.

[106] Растение вышеупомянутого сорта может представлять собой растение, которое может быть получено путем естественного скрещивания, растение, которое может быть получено путем мутации, гибридное растение F1 или трансгенное растение (также называемое генетически модифицированным растением). Растение обычно обладает такими свойствами, как приобретение устойчивости к гербициду, накопление токсичного вещества против вредителя, подавление восприимчивости к болезни, увеличение потенциала урожайности, улучшение устойчивости к биотическим и абиотическим стрессовым факторам, накопление вещества, а также улучшение сохраняемости и перерабатываемости.

[107] Гибридное растение F1 представляет собой гибрид первого поколения,

полученный путем скрещивания сортов двух разных штаммов, и, как правило, обладает гетеротипическим свойством с признаком, превосходящим признак одного из родительских растений. Трансгенное растение имеет чужеродный ген, введенный из другого организма или т.п., например, микроорганизма, и обладает свойством, которое не может быть легко получено путем скрещивания, мутагенеза или естественной рекомбинации в естественной среде.

[108] Примеры методов выведения вышеупомянутых растений включают традиционные методы селекции, методы генной инженерии, методы геномной селекции, новые методы селекции и методы редактирования генома. Традиционные методы селекции предназначены для получения растения с желаемыми свойствами путем мутации или скрещивания. Методы генной инженерии включают методы придания нового свойства целевому организму путем выделения целевого гена (ДНК) из другого организма (например, микроорганизма) и введения целевого гена в геном целевого организма. Методы генной инженерии также включают антисмысловые методы или методы РНК-интерференции для придания нового или улучшенного свойства путем подавления другого гена, присутствующего в растении. Методы геномной селекции предназначены для повышения эффективности селекции с применением геномной информации, и примеры методов геномной селекции включают методы селекции с использованием ДНК-маркеров (также называемых геномными маркерами или генетическими маркерами) и геномную селекцию. Например, селекция с использованием ДНК-маркеров представляет собой метод, в котором потомство с целевым геном полезного признака отбирается из большого числа скрещиваемых потомков с использованием ДНК-маркера, который представляет собой последовательность ДНК, служащую маркером расположения конкретного гена полезного признака в геноме. В этом методе скрещиваемое потомство анализируется, когда оно является молодым растением, с помощью ДНК-маркера, что позволяет эффективно сократить время, необходимое для селекции.

[109] Геномная селекция представляет собой метод, в котором формула прогнозирования создается на основе фенотипа и заранее полученной геномной информации для прогнозирования свойства на основе формулы прогнозирования и геномной информации без оценки фенотипа, и является методом, который может способствовать повышению эффективности селекции. Термин «новые методы селекции» является общим термином для методов совершенствования сортов (селекции), которые сочетают в себе молекулярно-биологические методы. Примерами новых методов селекции являются цисгенез/интрагенез, олигонуклеотид-направленный мутагенез, РНК-зависимое метилирование ДНК, редактирование генома, прививка на ГМ-корневище или привой, обратная селекция, агроинфильтрация и технология производства семян (SPT). Метод редактирования генома предназначен для преобразования генетической информации в зависимости от последовательности, и с его помощью можно удалить последовательность оснований, заменить последовательность аминокислот, ввести чужеродный ген и т.п. Примерами инструмента являются такие методы модификации

гена, как цинково-пальцевая нуклеаза, способная расщеплять ДНК в зависимости от последовательности (Zinc-Finger, ZFN), TALEN, CRISPR-Cas9, CRISPER-Cpf1, Meganuclease, CAS9 Nickase и Target-AID, созданные путем модификации вышеупомянутых инструментов.

[110] Примерами вышеупомянутых растений являются растения, перечисленные в базе данных зарегистрированных генетически-модифицированных культур (GM Approval Database) на электронном информационном сайте Международная служба по сбору сведений о применении биотехнологий в сельском хозяйстве (ISAAA) (<http://www.isaaa.org/>). Более конкретными примерами являются растения, устойчивые к гербицидам, растения, устойчивые к вредителям, растения, устойчивые к болезням, растения, модифицированные по качеству (например, с увеличением или уменьшением содержания или изменением состава) продуктов (например, крахмала, аминокислот и жирных кислот), растения, модифицированные по признаку плодовитости, растения, устойчивые к абиотическим стрессам, и растения, модифицированные по признаку, связанному с ростом или урожайностью.

[111] Механизмы получения устойчивости к гербицидам включают снижение аффинности между агентом и его мишенью, быстрый метаболизм (разложение, модификация и тому подобное) агента выраженным ферментом, который инактивирует агент, или ингибирование встраивания или транслокации агента в организм растения. Примеры растений, которым с помощью метода генной инженерии была привита устойчивость к гербицидам, включают растения, которым была привита устойчивость к ингибиторам 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы (далее сокращенно HPPD), таким как изоксафлутол и мезотрион, ингибиторы ацетолактатсинтазы (далее сокращенно ALS), такие как имидазолиноновые гербициды, содержащие имазетапир, и сульфонилмочевинные гербициды, содержащие тифенсульфурон-метил, ингибиторы 5-енолпирувилшикимат-3-фосфат-синтазы (далее сокращенно EPSP), такие как глифосат, ингибиторы глутамин-синтазы, такие как глюфосинат, гербициды с ауксином, такие как 2,4-D и дикамба, и оксиниловые гербициды, содержащие бромоксинил. Предпочтительными устойчивыми к гербицидам трансгенными растениями, обработанными комбинациями по изобретению, являются зерновые культуры, такие как пшеница, ячмень, рожь и овес, канола, сорго, соя, рис, рапс, сахарная свекла, сахарный тростник, виноград, чечевица, подсолнечник, люцерна, семечковые фрукты, косточковые фрукты, кофе, чай, клубника, газонная трава, томаты, картофель, огурцы и овощи, такие как латук, и более предпочтительными гербицидоустойчивыми трансгенными растениями являются зерновые, такие как пшеница, ячмень, рожь и овес, соя, рис, виноградная лоза, томаты, картофель и семечковые культуры.

[112] В одном из примеров для получения устойчивых к гербициду на основе глифосата растений вводят один или несколько генов из: гена EPSPS, устойчивого к глифосату (CP4 epsps) из штамма CP4 *Agrobacterium tumefaciens*; гена метаболизирующего глифосат фермента (gat4601, gat4621), в котором метаболическая

активность гена метаболизирующего глифосат фермента (глифосат N-ацетилтрансферазы) из *Bacillus licheniformis* усилена методикой перестановки; метаболизирующего глифосат фермента (ген глифосат-оксидазы, *goxv247*) из штамма *Ochrobacterum anthropi* LBAA; и генов EPSPS из кукурузы с мутацией, устойчивой к глифосату (*mepps*, *2mepps*). Основные примеры растений включают люцерну (*Medicago sativa*), аргентинский рапс (*Brassica napus*), хлопок (*Gossypium hirsutum* L.), полевицу побегоносную (*Agrostis stolonifera*), кукурузу (*Zea mays* L.), польский рапс (*Brassica rapa*), картофель (*Solanum tuberosum* L.), сою (*Glycine max* L.), сахарную свеклу (*Beta vulgaris*) и пшеницу (*Triticum aestivum*). Некоторые устойчивые к глифосату трансгенные растения доступны в продаже. Например, генетически модифицированное растение, в котором экспрессируется устойчивый к глифосату EPSPS из *Agrobacterium*, коммерчески доступно под таким торговым наименованием, как «Roundup Ready®», генетически модифицированное растение, в котором экспрессируется метаболизирующий глифосат фермент, полученный из *Bacillus* и обладающий метаболической активностью, усиленной методом перестановки, коммерчески доступно под таким торговым наименованием, как «Optimum® GAT®» или «Optimum® Gly canola», а генетически модифицированное растение, в котором экспрессируется EPSPS, полученный из кукурузы и имеющий мутацию, устойчивую к глифосату, коммерчески доступно под торговым наименованием «GlyTol®».

[113] В другом примере для получения устойчивых к гербициду на основе глюфосината растений вводят один или несколько генов из: гена фосфинотрицин N-ацетилтрансферазы (PAT) (*bar*), который является ферментом, метаболизирующим глюфосинат, из *Streptomyces hygroscopicus*; гена фермента фосфинотрицин N-ацетилтрансферазы (PAT) (*pat*), который является ферментом, метаболизирующим глюфосинат, из *Streptomyces viridochromogenes*; и синтезированного гена *pat* (*pat syn*) из штамма Tu494 *Streptomyces viridochromogenes*. Основные примеры растений включают аргентинский рапс (*Brassica napus*), цикорий (*Cichorium intybus*), хлопок (*Gossypium hirsutum* L.), кукурузу (*Zea mays* L.), польский рапс (*Brassica rapa*), рис (*Oryza sativa* L.), сою (*Glycine max* L.) и сахарную свеклу (*Beta vulgaris*). Некоторые устойчивые к глюфосинату генетически модифицированные растения доступны в продаже. Например, генетически модифицированное растение из фермента, метаболизирующего глюфосинат (*bar*), из *Streptomyces hygroscopicus* и из *Streptomyces viridochromogenes* коммерчески доступно под торговыми наименованиями, такими как «LibertyLink®», «InVigor®» или «WideStrike®».

[114] В другом примере известны растения, устойчивые к гербициду на основе оксинила. Например, устойчивые к бромоксинилу трансгенные растения, в которые введен ген нитрилазы (*bxn*) из фермента, метаболизирующего гербицид на основе оксинила, из *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae*. Основные примеры растений включают рапс (*Brassica napus*), хлопок (*Gossypium hirsutum* L.) и табак (*Nicotiana tabacum* L.). Растения доступны в продаже под торговыми наименованиями, такими как «Navigator®».

canola» или «BXN®».

[115] Известны также растения, устойчивые к гербицидам на основе ALS. Примеры включают гвоздики (*Dianthus caryophyllus*), которые получают путем введения устойчивого к гербицидам гена ALS (*surB*) в качестве маркера селекции из табака (*Nicotiana tabacum*) и коммерчески доступны под торговыми наименованиями «Moondust®», «Moonshadow®», «Moonshade®», «Moonlite®», «Moonaqua®», «Moonvista®», «Moonique®», «Moonpearl®», «Moonberry®» и «Moonvelvet®»; лен (*Linum usitatissimum* L.), в который введен устойчивый к гербицидам ген ALS (*als*) из *Arabidopsis thaliana*, коммерчески доступный под торговым наименованием «CDC Triffid Flax»; устойчивая к гербицидам на основе сульфонилмочевины и имидазолинонов кукуруза (*Zea mays* L.), в которую введен устойчивый к гербицидам ген ALS (*zm-hra*) из кукурузы, коммерчески доступна под торговым наименованием «Optimum® GAT™»; устойчивая к гербицидам на основе имидазолинонов соя, в которую введен устойчивый к гербицидам ген ALS (*csr1-2*) из *Arabidopsis thaliana*, коммерчески доступна под торговым наименованием «Cultivance®»; и соя, устойчивая к гербицидам на основе сульфонилмочевины, в которую введен ген ALS, устойчивый к гербицидам ALS (*gm-hra*) из сои (*Glycine max*), коммерчески доступна под торговыми наименованиями «Treas®», «Plenish®» и «Optimum® GAT™». Кроме того, существует хлопок, в который введен устойчивый к гербициду на основе ALS ген ALS (*S4-HrA*) из табака (*Nicotiana tabacum* cv. *Xanthi*).

[116] Известны также растения, устойчивые к гербицидам на основе HPPD. В одном примере соя, в которую одновременно введены ген HPPD, устойчивый к мезотриону (*avhppd-03*) из овса (*Avena sativa*), и ген фермента финотрицин *N*-ацетилтрансферазы (PAT) (*pat*). В другом примере коммерчески доступна устойчивая к мезотриону соя, в которую введен фермент метаболизма глюфосината из *Streptomyces viridochromogenes*.

[117] В другом примере растения, устойчивые к 2,4-D, включают: кукурузу, в которую введен ген арилоксиалканоат диоксигеназа (*aad-1*) для 2,4-D метаболизирующего фермента из *Sphingobium herbicidovorans*, коммерчески доступный под торговым наименованием «Enlist® Maize»; и сою, и хлопок, в которые введен ген арилоксиалканоат диоксигеназа (*aad-12*) для 2,4-D метаболизирующего фермента из *Delftia acidovorans*, коммерчески доступный под торговым наименованием «Enlist® Soybean».

[118] В другом примере растения, устойчивые к дикамбе, включают: сою и хлопок, в которые введен ген монооксигеназа дикамбы (*dmo*), содержащий фермент, метаболизирующий дикамбу, из штамма DI-6 *Stenotrophomonas maltophilia*; и сою (*Glycine max* L.), в которую одновременно с вышеупомянутым геном введен устойчивый к глифосату ген EPSPS (CP4 *epsps*) из штамма CP4 *Agrobacterium tumefaciens*, которая доступна в продаже под торговым наименованием «Genuity® Roundup Ready™ 2 Xtend®».

[119] Другие примеры доступных в продаже трансгенных растений, которым была

придана устойчивость к гербицидам, включают: устойчивая к глифосату кукуруза «Roundup Ready® Corn», «Roundup Ready® 2», «Agrisure® GT», «Agrisure® GT/CB/LL», «Agrisure® GT/RW», «Agrisure® 3000GT», «YieldGard™ VT™ Rootworm/RR2» и «YieldGard™ VT™ Triple»; устойчивая к глифосату соя «Roundup Ready® Soybean» и «Optimum® GAT»; устойчивый к глифосату хлопок «Roundup Ready® Cotton» и «Roundup Ready® Flex»; устойчивый к глифосату рапс «Roundup Ready® Canola»; устойчивая к глифосату люцерна «Roundup Ready® Alfalfa», устойчивый к глифосату рис «Roundup Ready® Rice»; устойчивая к глюфосинату кукуруза «Roundup Ready® 2», «LibertyLink®», «Herculex® 1», «Herculex® RW», «Herculex® Xtra», «Agrisure® GT/CB/LL», «Agrisure® CB/LL/RW», и «Bt10»; устойчивый к глюфосинату хлопок «FiberMax™ LibertyLink™»; устойчивый к глюфосинату рапс «InVigor®»; устойчивый к глюфосинату рис «LibertyLink™ Rice» (производства Bayer AG); устойчивый к бромексину хлопок «BXN»; устойчивый к бромексину рапс «Navigator®» и «Compass®»; и устойчивый к глюфосинату рапс «InVigor®». Широко известны дополнительные растения, модифицированные в отношении гербицида, и их примеры включают люцерну, яблоки, ячмень, эвкалипты, лен, виноград, чечевицу, рапс, горох, картофель, рис, сахарную свеклу, подсолнечник, табак, томаты, дерновинные травы и пшеницу, которые устойчивы к глифосату (см., например, патенты США № 5 188 642, 4 940 835, 5 633 435, 5 804 425 и 5 627 061); фасоль, хлопок, сою, горох, картофель, подсолнечник, томаты, табак, кукурузу, сорго и сахарный тростник, устойчивые к дикамбе (см., например, WO2008051633, патенты США №№. 7 105 724 и 5 670 454); сою, сахарную свеклу, картофель, томаты и табак, устойчивые к глюфосинату (см., например, патенты США №№ 6 376 754, 5 646 024 и 5 561 236); хлопок, перец, яблоки, томаты, подсолнечник, табак, картофель, кукуруза, огурцы, пшеницу, сою, сорго и зерновые культуры, устойчивые к 2,4-D (см., например, патенты США №№ 6 153 401, 6 100 446, WO2005107437, патенты США № 5 608 147, и 5 670 454); и рапс, кукурузу, просо, ячмень, хлопок, горчицу, латук, чечевицу, дыни, просо, овес, фасоль, картофель, рис, рожь, сорго, сою, сахарную свеклу, подсолнечник, табак, томаты и пшеницу, которые устойчивы к гербицидам с ингибитором ацетолататсинтазы (ALS) (например, гербицидам на основе сульфонилмочевины и имидазолинона) (см., например, патенты США № 5 013 659, WO2006060634, патенты США № 4 761 373, 5 304 732, 6 211 438, 6 211 439 и 6 222 100). Особенно известен рис, устойчивый к гербициду на основе имидазолинона, и примеры риса включают рис, имеющий специфическую мутацию (например, S653N, S654K, A122T, S653(At)N, S654(At)K и A122(At)T) в гене ацетолататсинтазы (гене синтазы ацетогидроксикислоты) (см., например, US 2003/0217381 и WO200520673); и примеры включают ячмень, сахарный тростник, рис, кукурузу, табак, сою, хлопок, рапс, сахарную свеклу, пшеницу и картофель, которые устойчивы к гербициду на основе ингибитора HPPD (например, гербицид на основе изоксазола, такой как изоксафлутол, гербицид на основе трикетона, такой как сулкотрион или мезотрион, гербицид на основе пиразола, такой как пиразолинат, или дикетонитрил, который является продуктом распада изоксафлутола) (см., например, WO2004/055191,

WO199638567, WO1997049816 и патент США № 6 791 014).

[120] Примеры растений, которым была придана устойчивость к гербицидам классическим методом или методом геномной селекции, включают рис «Clearfield® Rice», пшеницу «Clearfield® Wheat», подсолнечник «Clearfield® Sunflower», чечевицу «Clearfield® lentils» и рапс «Clearfield® canola» (производства BASF SE), которые устойчивы к гербицидам с ингибиторами ALS на основе имидазолинона, таким как имазетапир или имазамокс; соя «STS® soybean», устойчивая к гербициду с ингибитором ALS на основе сульфонила, такому как тифенсульфурон-метил; устойчивая к сетоксидиму кукуруза «SR® corn» и «Poast Protected® corn», устойчивая к ингибитору ацетил-КоА карбоксилазы, такому как гербицид на основе триноксима или арилоксифеноксипропионовой кислоты; подсолнечник «ExpressSun®», устойчивый к гербициду на основе сульфонилмочевины, например, трибенурону; рис «Provisia™ Rice», устойчивый к ингибитору ацетил-КоА карбоксилазы, например, квизалофопу; и канола «Triazine Tolerant Canola», устойчивая к ингибитору PSII.

[121] Примеры растений, которым с помощью технологии редактирования генома была придана устойчивость к гербицидам, включают рапс «SU Canola®», устойчивый к гербициду на основе сульфонилмочевины, в котором использована технология быстрого выведения сортов (Rapid Trait Development System, RTDS®). RTDS® соответствует олигонуклеотид-направленному мутагенезу метода редактирования генома, и с помощью RTDS можно внести мутацию в ДНК растения через олигонуклеотид для восстановления генов (GRON), то есть химерный олигонуклеотид ДНК и РНК без разрезания ДНК. Кроме того, примеры растений включают кукурузу, в которой устойчивость к гербицидам и содержание фитиновой кислоты были снижены путем удаления эндогенного гена IPK1 с помощью нуклеазы с цинковыми пальцами (см., например, Nature 459, 437-441 2009); и рис, которому устойчивость к гербицидам была придана с помощью CRISPR-Cas9 (см., например, Rice, 7, 5 2014).

[122] В настоящем изобретении примеры культур, устойчивых к конкретному ингибитору PPO, включают культуры, в которые при помощи метода генной инженерии вводится PPO с пониженной аффинностью к ингибитору. Альтернативно, культура может иметь вещество, которое детоксифицирует и расщепляет ингибитор PPO с помощью только монооксигеназы цитохрома P450 или в комбинации с вышеупомянутой PPO. Устойчивые культуры описаны, например, в таких патентных документах, как WO2011085221, WO2012080975, WO2014030090, WO2015022640, WO2015022636, WO2015022639, WO2015092706, WO2016203377, WO2017198859, WO2018019860, WO2018022777, WO2017112589, WO2017087672, WO2017039969 и WO2017023778, и непатентном документе Li & Nicholl в Pest Management Science (2005), Vol. 61, pgs. 277-285.

[123] Примеры растений, которым была придана устойчивость к гербицидам с помощью нового метода селекции, при котором свойство ГМ подвоя передается привоем с помощью метода селекции, в котором используется прививка, включают нетрансгенный

привой сои, которому была придана устойчивость к глифосату с использованием устойчивой к глифосату сои Roundup Ready® в качестве подвоя (см. Jiang, et al., in Weed Technology (2013) Vol. 27, pgs. 412-416).

[124] Вышеупомянутые растения включают штаммы, которым придается два или более признаков, в том числе устойчивость к абиотическим стрессам, устойчивость к болезням, устойчивость к гербицидам, устойчивость к вредителям, признак роста, признак урожайности, поглощение питательных веществ, качество продукции, признак плодовитости и тому подобное, как описано выше, с использованием метода геной инженерии, классического метода селекции, геномного метода селекции, нового метода селекции, метода редактирования генома или т.п., и штаммы, которым придают два или более свойств родительских штаммов путем скрещивания растений, имеющих одинаковые или разные свойства.

[125] Примеры доступных в продаже растений, которым придается устойчивость к двум или более гербицидам, включают хлопок «GlyTol™ LibertyLink™» и «GlyTol™ LibertyLink™», устойчивый к глифосату и глюфосинату; кукурузу «Roundup Ready™ LibertyLink™ Maize», устойчивую к глифосату и глюфосинату; сою «Enlist™ Soybean», устойчивую к глюфосинату и 2,4-D; сою «Genuity® Roundup Ready (торговая марка) 2 Xtend (торговая марка)», устойчивую к глифосату и дикамбе; кукурузу и сою «OptimumGAT™», устойчивые к глифосату и ингибитору ALS; генетически модифицированную сою «Enlist E3™» и «Enlist™ Roundup Ready® 2 Yield», устойчивую к трем гербицидам: глифосату, глюфосинату и 2,4-D; генетически модифицированную кукурузу «Enlist™ Roundup Ready® Corn 2», устойчивую к глифосату, 2,4-D и гербициду на основе арилоксифеноксипропионата (FOP); генетически модифицированную кукурузу «Enlist™ Roundup Ready® Corn 2», устойчивую к глифосату, 2,4-D и гербициду на основе арилоксифеноксипропионата (FOP); генетически модифицированный хлопок «Bollgard II® XtendFlex™ Cotton», устойчивый к дикамбе, глифосату и глюфосинату; и генетически модифицированный хлопок «Enlist™ Cotton», устойчивый к трем гербицидам: глифосату, глюфосинату и 2,4-D. Кроме того, также были выведены хлопок, устойчивый к глюфосинату и 2,4-D, хлопок, устойчивый к глюфосинату и дикамбе, кукуруза, устойчивая к глифосату и 2,4-D, соя, устойчивая к глифосату и гербициду HPPD, и генетически модифицированная кукуруза, устойчивая к глифосату, глюфосинату, 2,4-D, гербициду на основе арилоксифеноксипропионата (FOP) и гербициду на основе циклогександиона (DIM).

[126] Примеры доступных в продаже растений, которым придается устойчивость к гербицидам и вредителям, включают кукурузу «YieldGard Roundup Ready®» и «YieldGard Roundup Ready® 2», устойчивую к глифосату и кукурузному мотыльку; кукурузу «Agrisure® CB/LL», устойчивую к глюфосинату и кукурузному мотыльку; кукурузу «Yield Gard® VT Root worm/RR2», устойчивую к глифосату и устойчивую к кукурузному корневому червю; кукурузу «Yield Gard® VT Triple», устойчивую к глифосату и устойчивую к кукурузному корневому червю и кукурузному мотыльку; кукурузу

«Herculex® I», устойчивую к глюфосинату и устойчивую к чешуекрылым вредителям кукурузы (Cry1F) (например, устойчивость к западной бобовой совке, кукурузному мотыльку, совке-ипсилон и совке травяной); кукурузу «YieldGard® Corn Rootworm/Roundup Ready® 2», устойчивую к глифосату и устойчивую к кукурузному корневному червю; кукурузу «Agrisure® GT/RW», устойчивую к глюфосинату и устойчивую к кукурузному вредителю Coleoptera (Cry3A) (например, устойчивую к западному кукурузному корневному червю, северному кукурузному корневному червю и мексиканскому кукурузному корневному червю); кукурузу «Herculex® RW», устойчивую к глюфосинату и устойчивую к кукурузному вредителю Coleoptera (Cry34/35Ab1) (например, устойчивую к западному кукурузному корневному червю, северному кукурузному корневному червю и мексиканскому кукурузному корневному червю); кукурузу «Yield Gard® VT Root worm/RR2», устойчивую к глифосату и кукурузному корневному червю; и хлопок «Bollgard 3® XtendFlex®», устойчивый к дикамбе, глифосату и глюфосинату и устойчивый к чешуекрылым вредителям хлопка (например, устойчивый к хлопковой совке, табачной листовертке и гусеницам).

[127] В настоящем изобретении композицию по изобретению применяют в месте, где растут или могут вырасти сорняки. Примеры способа применения настоящей композиции включают способ распыления настоящей композиции на почву и способ распыления настоящей композиции на сорняки.

[128] В некоторых вариантах норма внесения композиции по изобретению обычно составляет от 1 до 10 000 г на 10 000 м², от 2 до 5000 г на 10 000 м², от 5 до 2000 г на 10 000 м², от 1 до 1000 г на 10 000 м², от 1 до 500 г на 10 000 м², от 1 до 100 г на 10 000 м², от 1 до 75 г на 10 000 м², от 15 до 1000 г на 10 000 м², от 15 до 100 г на 10 000 м², от 15 до 75 г на 10 000 м² или от 15 до 60 г на 10 000 м², в пересчете на общее количество соединения по формуле I, II, III или IV, или его соли (включая пригодную для применения в сельском хозяйстве соль).

[129] В одном варианте норма внесения композиции по изобретению обычно составляет от 1 до 10 000 г на 10 000 м², от 2 до 5000 г на 10 000 м², от 5 до 2000 г на 10 000 м², от 1 до 1000 г на 10 000 м², от 1 до 500 г на 10 000 м², от 1 до 100 г на 10 000 м², от 1 до 75 г на 10 000 м², от 15 до 1000 г на 10 000 м², от 15 до 100 г на 10 000 м², от 15 до 75 г на 10 000 м² или от 15 до 60 г на 10 000 м², в пересчете на общее количество соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С.

[130] В настоящем способе адъювант может быть смешан с композицией по изобретению с последующим применением. Тип адъюванта не является особенно ограниченным, и примеры адъюванта включают адъюванты на основе масла, такие как Agri-Dex® и метилированное масло семян (MSO), неионы (сложные эфиры или эфиры полиоксиэтилена), такие как Induce, анионы (замещенные сульфонаты), такие как Gramine S, катионы (полиоксиэтиленовые амины), такие как Genamin® T 200BM, и органические силиконы, такие как Silwet® L77.

[131] Уровень pH и жесткость распыляемого раствора, приготовленного при применении композиции по изобретению, особо не ограничиваются, и pH обычно находится в диапазоне от 5 до 9, а жесткость обычно находится в диапазоне от 0 до 500.

[132] Период времени для применения композиции по изобретению не особенно ограничен и обычно находится в диапазоне от 5:00 утра до 9:00 вечера, а плотность потока фотонов обычно составляет от 10 до 2500 мкмоль/м²/с.

[133] Когда композицию по изобретению вносят на поле, она может быть внесена до высева семян культуры, одновременно с высевом семян культуры и/или после высева семян культуры. То есть частота внесения композиции по изобретению составляет один раз до, одновременно с или после посева семян сельскохозяйственных культур, два раза, за исключением внесения до посева, за исключением внесения одновременно с посевом, за исключением внесения после посева, или три раза в любое время.

[134] Когда композицию по изобретению вносят перед посевом семян сельскохозяйственных культур, ее вносят в период от 50 дней до посева до непосредственно перед посевом, предпочтительно от 30 дней до посева до непосредственно перед посевом, более предпочтительно от 20 дней до посева до непосредственно перед посевом и еще более предпочтительно от 10 дней до посева до непосредственно перед посевом.

[135] Когда композицию по изобретению вносят после посева семян сельскохозяйственных культур, ее обычно вносят в период с момента посева до начала цветения. Более предпочтительно композицию вносят в период от непосредственно после посева до появления всходов или от 1 до 6 стадии листьев культуры. В случае, когда композицию по изобретению вносят одновременно с посевом семян культуры, речь идет о случае, когда сеялка и опрыскиватель интегрированы в один агрегат.

[136] На стадии внесения композиции по изобретению на посевную площадь соединение по формуле I или соединение и по меньшей мере одно дополнительное соединение, выбранное из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, обычно смешивают с носителем, таким как твердый носитель или жидкий носитель, и при необходимости в состав добавляют вспомогательное вещество, такое как поверхностно-активное вещество, для приготовления состава. Предпочтительными типами составов являются водные жидкие суспензионные составы, суспензионные составы на масляной основе, смачиваемые порошки, диспергируемые в воде гранулы, гранулы, эмульсии на водной основе, эмульсии на масляной основе и эмульгируемые концентраты, и более предпочтительным типом состава является эмульгируемый концентрат. Кроме того, состав, содержащий только соединение по формуле в качестве активного ингредиента, и состав, содержащий по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С в качестве активного ингредиента, могут быть использованы в комбинации. Кроме того, состав, содержащий настоящую композицию в качестве активного ингредиента, и состав, содержащий другой гербицид в качестве активного

ингредиента, могут быть использованы в комбинации.

[137] Примеры способа внесения композиции по изобретению в зону культивирования включают способ распыления на почву на посевной площади и способ распыления настоящей композиции на растущие сорняки. Композицию обычно разбавляют водой, а затем распыляют. Объем распыления особо не ограничен и обычно составляет от 50 до 1000 л/га, предпочтительно от 100 до 500 л/га и более предпочтительно от 140 до 300 л/га.

[138] Конкретные примеры видов сорняков, для борьбы с которыми применяется настоящая композиция, включают виды сорняков, описанные ниже, но не ограничиваются ими.

[139] Подлежащие подавлению сорняки семейства Крапивные (Urticaceae) включают *Urtica urens*.

[140] Подлежащие подавлению сорняки семейства Гречишные (Polygonaceae) включают *Polygonum convolvulus*, *Polygonum lapathifolium*, *Polygonum pensylvanicum*, *Polygonum persicaria*, *Polygonum longisetum*, *Polygonum aviculare*, *Polygonum arenastrum*, *Polygonum cuspidatum*, *Rumex japonicus*, *Rumex crispus*, *Rumex obtusifolius* и *Rumex acetosa*.

[141] Подлежащие подавлению сорняки семейства Портулаковые (Portulacaceae) включают *Portulaca oleracea*.

[142] Подлежащие подавлению сорняки семейства Гвоздичные (Caryophyllaceae) включают *Stellaria media*, *Stellaria aquatica*, *Cerastium holosteoides*, *Cerastium glomeratum*, *Spergula arvensis* и *Silene gallica*.

[143] Подлежащие подавлению сорняки семейства Моллюгиновые (Molluginaceae) включают *Mollugo verticillate*.

[144] Подлежащие подавлению сорняки семейства Маревые (Chenopodiaceae) включают *Chenopodium album*, *Chenopodium ambrosioides*, *Kochia scoparia*, *Salsola kali* и *Atriplex* spp.

[145] Подлежащие подавлению сорняки семейства Амарантовые (Amaranthaceae) включают *Amaranthus retroflexus*, *Amaranthus viridis*, *Amaranthus lividus*, *Amaranthus spinosus*, *Amaranthus hybridus*, *Amaranthus palmeri*, *Amaranthus patulus*, Waterhemp (*Amaranthus tuberculatus*, *Amaranthus rudis* или *Amaranthus tamariscinus*), *Amaranthus blitoides*, *Amaranthus deflexus*, *Amaranthus quitensis*, *Alternanthera philoxeroides*, *Alternanthera sessilis* и *Alternanthera tenella*.

[146] Подлежащие подавлению сорняки семейства Маковые (Papaveraceae) включают *Papaver rhoeas*, *Papaver dubium* и *Argemone Mexicana*.

[147] Подлежащие подавлению сорняки семейства Капустные (Brassicaceae) включают *Raphanus raphanistrum*, *Raphanus sativus*, *Sinapis arvensis*, *Capsella bursa-pastoris*, *Brassica juncea*, *Brassica napus*, *Descurainia pinnata*, *Rorippa islandica*, *Rorippa sylvestris*, *Thlaspi arvense*, *Myagrum rugosum*, *Lepidium virginicum* и *Coronopus didymus*.

[148] Подлежащие подавлению сорняки семейства Каперсовые (Capparaceae) включают *Cleome affinis*.

[149] Подлежащие подавлению сорняки семейства Бобовые (*Fabaceae*) включают *Aeschynomene indica*, *Aeschynomene rudis*, *Sesbania exaltata*, *Cassia obtusifolia*, *Cassia occidentalis*, *Desmodium tortuosum*, *Desmodium adscendens*, *Desmodium illinoense*, *Trifolium repens*, *Pueraria lobata*, *Vicia angustifolia*, *Indigofera hirsuta*, *Indigofera truxillensis* и *Vigna sinensis*.

[150] Подлежащие подавлению сорняки семейства Кисличные (*Oxalidaceae*) включают *Oxalis corniculata*, *Oxalis stricta* и *Oxalis oxypetala*.

[151] Подлежащие подавлению сорняки семейства Гераниевые (*Geraniaceae*) включают *Geranium carolinense* и *Erodium cicutarium*.

[152] Подлежащие подавлению сорняки семейства Молочайные (*Euphorbiaceae*) включают *Euphorbia helioscopia*, *Euphorbia maculata*, *Euphorbia humistrata*, *Euphorbia esula*, *Euphorbia heterophylla*, *Euphorbia brasiliensis*, *Acalypha australis*, *Croton glandulosus*, *Croton lobatus*, *Phyllanthus corcovadensis* и *Ricinus communis*.

[153] Подлежащие подавлению сорняки семейства Мальвовые (*Malvaceae*) включают *Abutilon theophrasti*, *Sida rhombifolia*, *Sida cordifolia*, *Sida spinosa*, *Sida glaziovii*, *Sida santaremnensis*, *Hibiscus trionum*, *Anoda cristata* и *Malvastrum coromandelianum*.

[154] Подлежащие подавлению сорняки семейства Кипрейные (*Onagraceae*) включают *Ludwigia epilobioides*, *Ludwigia octovalvis*, *Ludwigia decurre*, *Oenothera biennis* и *Oenothera laciniata*.

[155] Подлежащие подавлению сорняки подсемейства Стеркулиевые (*Sterculiaceae*) включают *Waltheria indica*.

[156] Подлежащие подавлению сорняки семейства Фиалковые (*Violaceae*) включают *Viola arvensis* и *Viola tricolor*.

[157] Подлежащие подавлению сорняки семейства Тыквенные (*Cucurbitaceae*) включают *Sicyos angulatus*, *Echinocystis lobata* и *Momordica charantia*.

[158] Подлежащие подавлению сорняки семейства Дербенниковые (*Lythraceae*) включают *Ammannia multiflora*, *Ammannia auriculata*, *Ammannia coccinea*, *Lythrum salicaria* и *Rotala indica*.

[159] Подлежащие подавлению сорняки семейства Повойничковые (*Elatinaceae*) включают *Elatine triandra* и *Elatine californica*.

[160] Подлежащие подавлению сорняки семейства Сельдерейные (*Apiaceae*) включают *Oenanthe javanica*, *Daucus carota* и *Conium maculatum*.

[161] Подлежащие подавлению сорняки семейства Роголистниковые (*Ceratophyllaceae*) включают *Ceratophyllum demersum*.

[162] Подлежащие подавлению сорняки семейства Кабомбовые (*Cabombaceae*) включают *Cabomba caroliniana*.

[163] Подлежащие подавлению сорняки семейства Сланоягодниковые (*Haloragaceae*) включают *Myriophyllum aquaticum*, *Myriophyllum verticillatum*, *Myriophyllum spicatum* и *Myriophyllum heterophyllum*.

[164] Подлежащие подавлению сорняки семейства Сапиндовые (*Sapindaceae*)

включают *Cardiospermum halicacabum*.

[165] Подлежащие подавлению сорняки семейства Первоцветные (Primulaceae) включают *Anagallis arvensis*.

[166] Подлежащие подавлению сорняки семейства Ластовневые (Asclepiadaceae) включают *Asclepias syriaca* и *Ampelamus albidus*.

[167] Подлежащие подавлению сорняки семейства Мареновые (Rubiaceae) включают *Galium aparine*, *Galium spurium* var. *echinospermon*, *Spermacoce latifolia*, *Richardia brasiliensis* и *Borreria alata*.

[168] Подлежащие подавлению сорняки семейства Вьюнковые (Convolvulaceae) включают *Ipomoea nil*, *Ipomoea hederacea*, *Ipomoea purpurea*, *Ipomoea hederacea* var. *integriuscula*, *Ipomoea lacunosa*, *Ipomoea triloba*, *Ipomoea acuminata*, *Ipomoea hederifolia*, *Ipomoea coccinea*, *Ipomoea quamoclit*, *Ipomoea grandifolia*, *Ipomoea aristolochiaefolia*, *Ipomoea cairica*, *Convolvulus arvensis*, *Calystegia hederacea*, *Calystegia japonica*, *Merremia hedeacea*, *Merremia aegyptia*, *Merremia cissoides* и *Jacquemontia tamnifolia*.

[169] Подлежащие подавлению сорняки семейства Бурачниковые (Boraginaceae) включают *Myosotis arvensis*.

[170] Подлежащие подавлению сорняки семейства Яснотковые (Lamiaceae) включают *Lamium purpureum*, *Lamium amplexicaule*, *Leonotis nepetaefolia*, *Hyptis suaveolens*, *Hyptis lophanta*, *Leonurus sibiricus* и *Stachys arvensis*.

[171] Подлежащие подавлению сорняки семейства Пасленовые (Solanaceae) включают *Datura stramonium*, *Solanum nigrum*, *Solanum americanum*, *Solanum ptycanthum*, *Solanum sarrachoides*, *Solanum rostratum*, *Solanum aculeatissimum*, *Solanum sisymbriifolium*, *Solanum carolinense*, *Physalis angulata*, *Physalis subglabrata* и *Nicandra physaloides*.

[172] Подлежащие подавлению сорняки семейства Норичниковые (Scrophulariaceae) включают *Veronica hederifolia*, *Veronica persica*, *Veronica arvensis*, *Lindernia procumbens*, *Lindernia dubia*, *Lindernia angustifolia*, *Vacopa rotundifolia*, *Dopatrium junceum* и *Gratiola japonica*.

[173] Подлежащие подавлению сорняки семейства Подорожниковые (Plantaginaceae) включают *Plantago asiatica*, *Plantago lanceolata*, *Plantago major* и *Callitriche palustris*.

[174] Подлежащие подавлению сорняки семейства Астровые (Asteraceae) включают *Xanthium pensylvanicum*, *Xanthium occidentale*, *Xanthium italicum*, *Helianthus annuus*, *Matricaria chamomilla*, *Matricaria perforata*, *Chrysanthemum segetum*, *Matricaria matricarioides*, *Artemisia princeps*, *Artemisia vulgaris*, *Artemisia verlotorum*, *Solidago altissima*, *Taraxacum officinale*, *Galinsoga ciliata*, *Galinsoga parviflora*, *Senecio vulgaris*, *Senecio brasiliensis*, *Senecio grisebachii*, *Conyza bonariensis*, *Conyza smatrensis*, *Conyza canadensis*, *Ambrosia artemisiaefolia*, *Ambrosia trifida*, *Bidens tripartita*, *Bidens pilosa*, *Bidens frondosa*, *Bidens subalternans*, *Cirsium arvense*, *Cirsium vulgare*, *Silybum marianum*, *Carduus nutans*, *Lactuca serriola*, *Sonchus oleraceus*, *Sonchus asper*, *Wedelia glauca*, *Melampodium perfoliatum*, *Emilia sonchifolia*, *Tagetes minuta*, *Blainvillea latifolia*, *Tridax procumbens*,

Porophyllum ruderale, *Acanthospermum australe*, *Acanthospermum hispidum*, *Cardiospermum halicacabum*, *Ageratum conyzoides*, *Eupatorium perfoliatum*, *Eclipta alba*, *Erechtites hieracifolia*, *Gamochaeta spicata*, *Gnaphalium spicatum*, *Jaegeria hirta*, *Parthenium hysterophorus*, *Siegesbeckia orientalis*, *Soliva sessilis*, *Eclipta prostrata*, *Eclipta alba* и *Centipeda minima*.

[175] Подлежащие подавлению сорняки семейства Частуховые (Alismataceae) включают *Sagittaria rugmaea*, *Sagittaria trifolia*, *Sagittaria sagittifolia*, *Sagittaria montevidensis*, *Sagittaria aginashi*, *Alisma canaliculatum* и *Alisma plantago-aquatica*.

[176] Подлежащие подавлению сорняки семейства Лимнохарисовые (Limnocharitaceae) включают *Limnocharis flava*.

[177] Подлежащие подавлению сорняки семейства Водокрасовые (Hydrocharitaceae) включают *Limnobium spongia*, *Hydrilla verticillata* и *Najas guadalupensis*.

[178] Подлежащие подавлению сорняки семейства Ароидные (Araceae) включают *Pistia stratiotes*.

[179] Подлежащие подавлению сорняки семейства Рясковые (Lemnaceae) включают *Lemna aoukikusa*, *Spirodela polyrhiza* и *Wolffia* spp.

[180] Подлежащие подавлению сорняки семейства Рдестовые (Potamogetonaceae) включают *Potamogeton distinctus*, *Potamogeton crispus*, *Potamogeton illinoensis* и *Stuckenia pectinata*.

[181] Подлежащие подавлению сорняки семейства Лилейные (Liliaceae) включают *Allium canadense*, *Allium vineale* и *Allium macrostemon*.

[182] Подлежащие подавлению сорняки семейства Понтедериевые (Pontederiaceae) включают *Eichhornia crassipes*, *Heteranthera limosa*, *Monochoria korsakowii* и *Monochoria vaginalis*.

[183] Подлежащие подавлению сорняки семейства Коммелиновые (Commelinaceae) включают *Commelina communis*, *Commelina bengharensis*, *Commelina erecta* и *Murdannia keisak*.

[184] Подлежащие подавлению сорняки семейства Злаки (Poaceae) включают *Echinochloa crus-galli*, *Echinochloa oryzicola*, *Echinochloa crus-galli* var *formosensis*, *Echinochloa oryzoides*, *Echinochloa colona*, *Echinochloa crus-pavonis*, *Setaria viridis*, *Setaria faberi*, *Setaria glauca*, *Setaria geniculata*, *Digitaria ciliaris*, *Digitaria sanguinalis*, *Digitaria horizontalis*, *Digitaria insularis*, *Eleusine indica*, *Poa annua*, *Poa trivialis*, *Poa pratensis*, *Alopecurus aequalis*, *Alopecurus myosuroides*, *Avena fatua*, *Sorghum halepense*, *Sorghum vulgare*, *Agropyron repens*, *Lolium multiflorum*, *Lolium perenne*, *Lolium rigidum*, *Bromus catharticus*, *Bromus sterilis*, *Bromus japonicus*, *Bromus secalinus*, *Bromus tectorum*, *Hordeum jubatum*, *Aegilops cylindrica*, *Phalaris arundinacea*, *Phalaris minor*, *Apera spica-venti*, *Panicum dichotomiflorum*, *Panicum texanum*, *Panicum maximum*, *Brachiaria platyphylla*, *Brachiaria ruziziensis*, *Brachiaria plantaginea*, *Brachiaria decumbens*, *Brachiaria brizantha*, *Brachiaria humidicola*, *Cenchrus echinatus*, *Cenchrus pauciflorus*, *Eriochloa villosa*, *Pennisetum setosum*, *Chloris gayana*, *Chlorisvirgata*, *Eragrostis pilosa*, *Rhynchelitrum repens*,

Dactyloctenium aegyptium, *Ischaemum rugosum*, *Isachne globosa*, *Oryza sativa*, *Paspalum notatum*, *Paspalum maritimum*, *Paspalum distichum*, *Pennisetum clandestinum*, *Pennisetum setosum*, *Rottboellia cochinchinensis*, *Leptochloa chinensis*, *Leptochloa fascicularis*, *Leptochloa filiformis*, *Leptochloa panicoides*, *Leersia japonica*, *Leersia sayanuka*, *Leersia oryzoides*, *Glyceria leptorrhiza*, *Glyceria acutiflora*, *Glyceria maxima*, *Agrostis gigantea*, *Agrostis stolonifera*, *Cynodon dactylon*, *Dactylis glomerata*, *Eremochloa ophiuroides*, *Festuca arundinacea*, *Festuca rubra*, *Imperata cylindrica*, *Miscanthus sinensis*, *Panicum virgatum* и *Zoysia japonica*.

[185] Подлежащие подавлению сорняки семейства Осоковые (Cyperaceae) включают *Cyperus microiria*, *Cyperus iria*, *Cyperus compressus*, *Cyperus difformis*, *Cyperus flaccidus*, *Cyperus globosus*, *Cyperus nipponicus*, *Cyperus odoratus*, *Cyperus serotinus*, *Cyperus rotundus*, *Cyperus esculentus*, *Kyllinga gracillima*, *Kyllinga brevifolia*, *Fimbristylis miliacea*, *Fimbristylis dichotoma*, *Eleocharis acicularis*, *Eleocharis kuroguwai*, *Schoenoplectiella hotarui*, *Schoenoplectiella juncoides*, *Schoenoplectiella wallichii*, *Schoenoplectiella mucronatus*, *Schoenoplectiella triangulatus*, *Schoenoplectiella nipponicus*, *Schoenoplectiella triquetra*, *Bolboschoenus koshevnikovii* и *Bolboschoenus fluviatilis*.

[186] Подлежащие подавлению сорняки семейства Хвощовые (Equisetaceae) включают *Equisetum arvense* и *Equisetum palustre*.

[187] Подлежащие подавлению сорняки семейства Сальвиниевые (Salviniaceae) включают *Salvinia natans*.

[188] Подлежащие подавлению сорняки семейства Азолловые (Azollaceae) включают *Azolla japonica* и *Azolla imbricata*.

[189] Подлежащие подавлению сорняки семейства Марсилиевые (Marsileaceae) включают *Marsilea quadrifolia*.

[190] Другие подлежащие подавлению сорняки включают *Pithophora*, *Cladophora*, *Bryophyta*, *Marchantiophyta*, *Anthocerotophyta*, *Cyanobacteria*, *Pteridophyta*, корневые отпрыски многолетних культур (семечковых, орехоплодных, цитрусовых, *Humulus lupulus*, винограда и т.п.).

[191] В упомянутых выше сорняках, подлежащих подавлению, мутации в пределах вида не особенно ограничены. То есть, сорняки включают сорняки с пониженной чувствительностью к конкретному гербициду. Пониженная чувствительность может быть обусловлена мутацией в целевом сайте (мутация целевого сайта) или может быть обусловлена любыми факторами, отличными от мутации целевого сайта (мутация нецелевого сайта). Примеры факторов снижения чувствительности вследствие мутации нецелевого сайта включают повышенный метаболизм, мальабсорбцию, дисфункцию транслокации и выведение за пределы системы. Примеры фактора повышенного метаболизма включают повышенную активность метаболизирующего фермента, такого как монооксигеназа цитохрома P450, ариллациламидаза, эстераза или глутатион S-трансфераза. Примеры выведения за пределы системы включают транспорт в вакуоль с помощью АВС-транспортера. Примеры сорняков, имеющих пониженную

чувствительность вследствие мутации целевого сайта, включают сорняки, имеющие любую одну или две или более из следующих аминокислотных замен в гене ALS: Ala122Thr, Ala122Val, Ala122Tyr, Pro197Ser, Pro197His, Pro197Thr, Pro197Arg, Pro197Leu, Pro197Gln, Pro197Ala, Pro197Ile, Ala205Val, Ala205Phe, Asp376Glu, Arg377His, Trp574Leu, Trp574Gly, Trp574Met, Ser653Thr, Ser653Thr, Ser653Asn, Ser635Ile, Gly654Glu и Gly645Asp. Аналогично, примеры сорняков с пониженной чувствительностью вследствие мутации целевого сайта включают сорняки, имеющие любую из или две или более из следующих аминокислотных замен в гене ACCase: Ile1781Leu, Ile1781Val, Ile1781Thr, Trp1999Cys, Trp1999Leu, Ala2004Val, Trp2027Cys, Ile2041Asn, Ile2041Val, Asp2078Gly, Cys2088Arg, Gly2096Ala и Gly2096Ser.

[192] Аналогично, в качестве примера сорняков, имеющих пониженную чувствительность из-за мутации целевого сайта, можно привести устойчивые к ингибитору PPO сорняки, имеющие одну или несколько мутаций, выбранных из мутации Arg128Leu, мутации Arg128Met, мутации Arg128Gly, мутации Arg128His, мутации делеции Gly210 и мутации Gly399Ala в PPO. Слово «PPO» означает протопорфириноген оксидазу. Сорняки обычно имеют PPO1 и PPO2 в PPO, и вышеупомянутые мутации могут присутствовать либо в PPO1, либо в PPO2, либо в каждой из них. Предпочтительным является случай, когда сорняки имеют мутации в PPO2. Например, слово «Arg128Met» означает, что мутация присутствует в 128-ой (число стандартизировано с PPO2 *Amaranthus palmeri*) аминокислоте. В PPO2 *Ambrosia artemisiaefolia* мутация соответствует мутации в 98-ой аминокислоте (Rousonelos, et al., *Weed Science* (2012) Vol. 60, pgs. 335-344) и известна как Arg98Leu. В данном случае Arg98 эквивалентна Arg128 в соответствии с настоящим изобретением. Мутация Arg128Met и мутация Arg128Gly в PPO сорняка, подлежащего контролю в рамках настоящего изобретения, известны у *Amaranthus palmeri* (Giacomini, et al., *Pest Management Science* (2017) Vol. 73, pgs. 1559-1563), мутация Arg128His известна у *Lolium rigidum* (Fernandez-Moreno, et al., *Weed Science Society of America (WSSA) annual meeting*, 2018), а мутация Gly399Ala известна у *Amaranthus palmeri* (Rangani, et al., *WSSA annual meeting*, 2018). В рамках настоящего изобретения особенно эффективно осуществляется борьба с вышеупомянутыми устойчивыми сорняками, но особо эффективно контролируемые сорняки этим не ограничиваются. То есть аналогичным образом можно бороться и с другими сорняками, имеющими аминокислотную мутацию. Эффективная борьба ведется не только с *Amaranthus palmeri*, имеющим мутацию Arg128Leu, мутацию Arg128Met, мутацию Arg128Gly, мутацию Arg128His, мутацию с делецией Gly210 или мутацию Gly399Ala, но и, например, с водяной коноплей, имеющей вышеупомянутую мутацию, *Ambrosia artemisiaefolia* с вышеупомянутой мутацией, *Lolium rigidum* с вышеупомянутой мутацией, *Lolium multiflorum* с вышеупомянутой мутацией и *Euphorbia heterophylla* с вышеупомянутой мутацией.

[193] Аналогичным образом, примеры сорняков с пониженной чувствительностью вследствие мутации целевого сайта включают сорняки, имеющие аминокислотную

замену, такую как Thr102Ile, Pro106Ser, Pro106Ala или Pro106Leu в гене EPSP. В частности, осуществляется эффективная борьба с *Eleusine indica*, *Lolium multiflorum*, *Lolium rigidum*, *Digitaria insularis*, щирицей бугорчатой, *Echinochloa colona* и т.п., которые устойчивы к глифосату и имеют одну или обе мутации. Аналогично, осуществляется особо эффективная борьба с примерами сорняков, обладающих пониженной чувствительностью вследствие наличия целевого сайта, включая сорняки с увеличенным количеством копий гена EPSP, а также с устойчивые к глифосату *Amaranthus palmeri*, щирица бугорчатая, *Kochia scoparia* и т.п., которые имеют мутацию и устойчивы к глифосату. Также осуществляется эффективная борьба с *Conyza canadensis*, *Conyza smatrensis* и *Conyza bonariensis*, устойчивыми к глифосату, в котором задействован АВС-транспортер

[194] При культивации сельскохозяйственной культуры в соответствии с настоящим изобретением можно осуществлять регулирование подкормки растений в общем процессе культивации сельскохозяйственной культуры. Система внесения удобрений может быть основана на точном земледелии или может быть стандартно унифицированной. Кроме того, в сочетании с обработкой семян можно инокулировать азотфиксирующую бактерию или микоризный гриб.

Комбинации

[195] В определенных аспектах контролирующее действие на сорняки проявляется при применении соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и конкретного соединения в комбинации.

[196] Соответственно, в настоящем изобретении представлена - (i) гербицидная композиция, включающую соединение формулы I и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, при этом массовое соотношение соединения по формулы I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, составляет от 1:0,1 до 1:50, а гербицидное соединение группы В представляет собой группу, состоящую из следующих соединений от В-1 до В-12:

- В-1 ингибиторы ацетолактатсинтазы;
- В-2 ингибиторы ацетил-КоА карбоксилазы;
- В-3 ингибиторы протопорфириноген IX оксидазы;
- В-4 ингибиторы 4-гидрофенилпириват диоксигеназы;
- В-5 ингибиторы фитоендесатуразы;
- В-6 ингибиторы фотосистемы II;
- В-7 ингибиторы синтеза жирных кислот с очень длинной цепью;
- В-8 ингибиторы образования микротрубочек;
- В-9 гербициды на основе ауксинов;
- В-10 ингибиторы энолпирувилшикимат-3-фосфатсинтазы;
- В-11 ингибиторы глутаминсинтазы; и

В-12 другие гербициды (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из соединений от В-1 до В-12).

[197] Настоящее изобретение также включает: (ii) гербицидную композицию согласно (i), при этом:

В-1 представляет собой группу, состоящую из пиритиобака, пиритиобак-натриевой соли, пириминобака, пириминобак-метила, биспирибака, биспирибак-натриевой соли, пирибензоксима, пиримисульфана, пирифталида, триафамона, амидосульфурона, азимосульфурона, беносульфурона, беносульфурон-метила, хлоримурона, хлоримурон-этила, циклосульфамурона, этоксисульфурона, флазасульфурона, флуцетосульфурона, флупирисульфурона, флупирисульфурон-метил-натрия, форамосульфурона, галосульфурона, галосульфурон-метила, имазосульфурона, мезосульфурона, мезосульфурон-метила, метазосульфурона, никосульфурона, ортосульфамурона, оксасульфурона, примисульфурона, примисульфурон-метила, пропириисульфурона, пиразосульфурона, пиразосульфурон-этила, римосульфурона, сульфометурона, сульфометурон-метила, сульфосульфурона, трифлорисульфурона, трифлорисульфурон-натриевой соли, хлоросульфурона, циносульфурона, этаметосульфурона, этаметосульфурон-метила, йодосульфурона, йодосульфурон-метил-натрия, иофеносульфурона, иофеносульфурон-натрия, мецусульфурона, мецусульфурон-метила, просульфурона, тифеносульфурона, тифеносульфурон-метила, триасульфурона, трибенулона, трибенулон-метила, трифлусульфурона, трифлусульфурон-метила, тритосульфурона, бенкарбазона, флукарбазона, флукарбазон-натриевой соли, пропоксикарбазона, пропоксикарбазон-натриевой соли, тиенкарбазона, тиенкарбазон-метила, клорансулама, клорансулам-метила, диклосулама, флорасулама, флумецулама, метосулама, пеноксулама, пироксулама, имазаметабенза, имазаметабенз-метила, имазамокса, имазамокс-аммониевой соли, имазапика, имазапик-аммониевой соли, имазапира, имазапир-изопропиламмониевой соли, имазакина, имазакин-аммония, имазетапира и имазетапир-аммониевой соли (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-2 представляет собой группу, состоящую из клодинафопа, клодинафоп-пропаргила, цигалофопа, цигалофоп-бутила, диклофопа, диклофоп-метила, феноксапропа, феноксапроп-этила, феноксапропа-П, феноксапроп-П-этила, флуазифопа, флуазифоп-бутила, флуазифопа-П, флуазифоп-П-бутила, галоксифопа, галоксифоп-метила, галоксифопа-П, галоксифоп-П-метила, метамифопа, пропакизафопа, квизалофопа, квизалофоп-этила, квизалофопа-П, квизалофоп-П-этила, аллоксидима, клетодима, сетоксидима, тепралоксидима, тралкоксидима и пиноксадена (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-3 представляет собой группу, состоящую из азафенидина, оксадиазона, оксадиаргила, карфентразона, карфентразон-этила, сафлуфенацила, цинидона, цинидон-этила, сульфентразона, пираклонила, пирафлуфена, пирафлуфен-этила, бутафенацила, флуазолата, флутиацета, флутиацет-метила, флуфенпира, флуфенпир-этила,

флумиклорака, флумиклорак-пентила, флумиоксазина, пентоксазона, оксифлуорфена, ацифлуорфена, ацифлуорфен-натриевой соли, аклонифена, хлорметоксинила, хлорнитрофена, нитрофена, бифенокса, фторогликофена, фторогликофен-этила, фомесафена, фомесафен-натриевой соли, лактофена, тиафенацила, и этил [3-[2-хлор-4-фтор-5-(1-метил-6-трифторметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-3-ил)фенокси]-2-пиридилокси]ацетата (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-4 представляет собой группу, состоящую из бензобициклона, бициклопирона, мезотриона, сулкотриона, тефурилтриона, темботриона, изоксахлортола, изоксафлутола, бензофенапа, пирасульфатола, пиразолината, пиразоксифена, фенхинотриона, топрамезона, толпиралата, ланкотриона, ланкотрион-натриевой соли, 2-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(метилсульфонил)-4-(трифторметил)бензамида (регистрационный номер CAS: 1400904-50-8), 2-хлор-N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-3-(метилтио)-4-(трифторметил)-бензамида (регистрационный номер CAS: 1361139-71-0) и 4-(4-фторфенил)-6-[(2-гидрокси-6-оксо-1-циклогексен-1-ил)карбонил]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-диона (регистрационный номер CAS: 1353870-34-4) (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-5 представляет собой группу, состоящую из дифлуфеникана, пиколинафена, бефлубутамида, норфлуразона, флуридона, флуорохлоридона и флуртамона (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-6 представляет собой группу, состоящую из иоксинила, иоксинил-октаноата, бентазона, пиридата, бромоксинила, бромоксинил-октаноата, хлоротолуруна, димефуруна, диуруна, линуруна, флуометуруна, изопротуруна, изоуруна, тебутиуруна, бензтиазуруна, метабензтиазуруна, пропанила, метобромурона, метоксурона, монолинуруна, сидуруна, симазина, атразина, пропазина, цианазина, аметрина, симетрина, диметаметрина, прометрина, тербуметона, тербутилазина, тербутрина, триэтазина, гексазинона, метамитрона, метрибузина, амикарбазона, бромацила, ленацила, тербацила, хлоридазона, десмедифама и фенмедифама (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-7 представляет собой группу, состоящую из пропахлора, метазахлора, алахлора, ацетохлора, метолахлора, S-метолахлора, бутлахлора, претилахлора, тонилхлора, инданофана, кафенстрола, фентразамида, диметенамида, диметенамида-II, мефенацета, пироксасульфона, феноксасульфона, напроанилида, напроапида, анилофоса, флуфенацета и ипфенкарбазона (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-8 представляет собой группу, состоящую из трифлуралина, пендиметалина, этальфлуралина, бенфлуралина, оризалина, продиамина, бутамифоса, дитиопира и тиазопира (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или

производные для каждого из них);

В-9 представляет собой группу, состоящую из 2,4-DB [4-(2,4-дихлорфенокси)масляная кислота] и ее солей или эфиров (диметиламмониевая соль, изооктиловый эфир и холиновая соль), МСРА и его солей или эфиров (диметиламмониевая соль, 2-этилгексильный эфир, изооктиловый эфир, натриевая соль и холиновая соль), МСРВ, мекопропа и его солей или эфиров (диметиламмониевая соль, диорамовая соль, этадиловый эфир, 2-этилгексильный эфир, изооктиловый эфир, метиловый эфир, калиевая соль, натриевая соль, троламиновая соль и холиновая соль), мекопропа-П и его солей или эфиров (диметиламмониевая соль, 2-этилгексильный эфир, изобутиловая соль, калиевая соль и холиновая соль), дихлорпропа и его солей или эфиров (бутотиловый эфир, диметиламмониевая соль, 2-этилгексильный эфир, изооктиловый эфир, метиловый эфир, калиевая соль, натриевая соль и холиновая соль), дихлорпропа-П, дихлорпроп-П-диметиламмония, триклопира и его солей или эфиров (бутиловый эфир и триэтиламмониевая соль), флуороксипира, флуорокспир-мептила, пиклорама и его солей (калиевая соль, трис(2-гидроксипропил)аммониевая соль и холиновая соль), хинклорака, хинмерака, аминопиралид и его соли (калиевая соль, трис(2-гидроксипропил)аммониевая соль и холиновая соль), клопиралида и его солей (оламиновая соль, калиевая соль, триэтиламмониевая соль и холиновая соль), кломепропа, аминциклопирахлора, галаксифена, галаксифен-метила, флорпирауксифена и флорпирауксифен-бензила (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-10 представляет собой группу, состоящую из глифосата, глифосат-изопропиламмониевой соли, глифосат-тримезиевой соли, глифосат-аммониевой соли, глифосат-диаммониевой соли, глифосат-диметиламмониевой соли, глифосат-моноэтаноламиновой соли, глифосат-натриевой соли, глифосат-калиевой соли и глифосат-гуанидиновой соли (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них);

В-11 представляет собой группу, состоящую из глюфосината, глюфосинат-аммониевой соли, глюфосината-П, глюфосинат-П-натриевой соли и биалафоса (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них); и

В-12 представляет собой группу, состоящую из изоксабена, дихлобенила, метиозолина, диаллата, бутилата, триаллата, хлорпрофама, асулама, фенизофама, бенциокарба, молината, эспрокарба, пирибутикарба, просульфокарба, орбенкарба, ЕРТС, димепиперата, свепа, дифеноксюрона, метилдимрона, бромбутида, даймуруна, кумилуруна, дифлуфензопира, дифлуфензопир-натриевой соли, этобензанида, тридифана, амитрола, кломазона, 2-[(2,4-дихлорфенил)метил]-4,4-диметилизоксазолидин-3-она (регистрационный номер CAS: 81777-95-9), (3S,4S)-N-(2-фторфенил)-1-метил-2-оксо-4-[3-(трифторметил)фенил]-3-пирролидинкарбоксамид (регистрационный номер CAS: 2053901-33-8), малеинового гидразида, оксацикломефона, цинметилина, бенфурезата,

ACN, далапона, хлортиамида, флупоксама, бенсулида, параквата, паракват-дихлорида, диквата, дикват-дибромида, MSMA, индазифлама и триазифлама (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них).

[198] В настоящем изобретении также представлена - (iii) гербицидная композиция согласно (i) или (ii), при этом группа антидота С представляет собой группу, состоящую из беноксакора, клоквинтоцета, циометринала, ципросульфамида, дихлормида, дициклонона, диэтолата, фенхлоразола, фенклорима, флуразола, флюксофенима, фурилазола, изоксадифена, мефенпира, мефената, нафталинового ангидрида, оксабетринила, 4-(дихлорацетил)-1-окса-4-азаспиро[4.5]декан, 2,2,5-триметил-3-(дихлорацетил)-1,3-оксазолидина и N-(2-метоксибензоил)-4-[(метиламинокарбонил)амино]бензенсульфон-амида.

[199] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает - (iv) гербицидную композицию согласно (i), при этом В-1 представляет собой группу, состоящую из пиритиобака, пиритиобак-натриевой соли, хлоримурон-этила, форамсульфурана, галосульфурон-метила, никосульфурона, примисульфурон-метила, римсульфурана, трифлорисульфурон-натриевой соли, хлорсульфурана, йодосульфурон-метил-натрия, иофенсульфурон-натрия, метсульфурон-метила, просульфурона, тифенсульфурон-метила, трибенурон-метила, тиенкарбазон-метила, клорансулам-метила, флуметсулама, имазаметабенз-метила, имазамокс-аммониевой соли, имазапик-аммониевой соли, имазапир-изопропиламмония, имазакин-аммониевой соли и имазетапир-аммониевой соли (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них).

[200] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - (v) гербицидную композицию в соответствии с (i), где В-2 представляет собой группу, состоящую из феноксапроп-этила, феноксапроп-П-этила, флуазифоп-бутила, флуазифоп-П-бутила, квизалофоп-этила, квизалофоп-П-этила, клетодима и сетоксидима (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[201] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [6] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-3 представляет собой группу, состоящую из карфентразон-этила, сафлуфенацила, сульфентразона, пирафлуфен-этила, флутиацет-метила, флуфенпир-этила, флумиклорак-пентила, флумиоксазина, оксифлуорфена, ацифлуорфен-натриевой соли, фомесафен-натриевой соли, лактофена, тиафенацила и этил [(3-{2-хлор-4-фтор-5-[3-метил-4-(трифторметил)-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-1-ил]фенокси}пиридин-2-ил)окси]ацетата (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[202] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [7] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-4 представляет собой группу, состоящую из бициклопирона, мезотриона, темботриона, изоксафлутола, фенхинотриона, топразона, толпиралата, ланкотрион-натриевой соли, 2-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(метилсульфонил)-4-(трифторметил)бензамида (регистрационный

номер CAS: 1400904-50-8), 2-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-3-(метилтио)-4-(трифторметил)-бензамида (регистрационный номер CAS: 1361139-71-0) и 4-(4-фторфенил)-6-[(2-гидрокси-6-оксо-1-циклогексен-1-ил)карбонил]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-диона (регистрационный номер CAS: 1353870-34-4) (включая приемлемые для применения в сельском хозяйстве соли или производные для каждого из них).

[203] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [8] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-5 представляет собой группу, состоящую из норфлуразона и флуридона (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[204] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [9] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-6 представляет собой группу, состоящую из бентазона, бромоксинил октаноата, диурона, линурона, флуометурона, симазина, атразина, аметрина, прометрина и метрибузина (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[205] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [10] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-7 представляет собой группу, состоящую из алахлора, ацетохлора, метолахлора, S-метолахлора, диметенамида, диметенамида-Р, пироксасульфона и флуфенацета (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[206] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [11] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-8 представляет собой группу, состоящую из трифлуралина, пендиметалина и эталфлуралина (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[207] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [12] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-9 представляет собой группу, состоящую из 2,4-DB, флуроксипира, флуроксипир-метила, клопиралид-оламиновой соли, клопиралид-калиевой соли, клопиралид-триэтиламмониевой соли, галауксифена, галауксифен-метила, флорпирауксифена и флорпирауксифен-бензила (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[208] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [13] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-10 представляет собой группу, состоящую из комбинации двух или более из глифосата, глифосат-изопропиламмониевой соли, глифосат-аммониевой соли, глифосат-диметиламиновой соли, глифосат-моноэтаноламиновой соли, глифосат-калиевой соли и глифосат-гуанидиновой соли (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[209] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [14] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-11 представляет собой группу, состоящую из глюфосината, глюфосинат-аммониевой соли, глюфосината-П и глюфосинат-П-натриевой соли (включая приемлемые для сельскохозяйственного

применения соли и производные каждого из них).

[210] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [15] гербицидную композицию в соответствии с [1], где В-12 представляет собой группу, состоящую из ЕРТС, дифлуфензопира, дифлуфензопир-натриевой соли, кломазона, 2-[(2,4-дихлорфенил)метил]-4,4-диметилизоксазолидин-3-она (регистрационный номер CAS: 81777-95-9), (3*S*,4*S*)-*N*-(2-фторфенил)-1-метил-2-оксо-4-[3-(трифторметил)фенил]-3-пирролидинкарбоксамида (регистрационный номер CAS: 2053901-33-8), цинметилина, MSMA, параквата, параквата дихлорида, диквата и диквата дибромида (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[211] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [16] гербицидную композицию в соответствии с [1], где группа антидота С представляет собой группу, состоящую из беноксакора, ципросульфамида и изоксадифен-этила (включая приемлемые для сельскохозяйственного применения соли и производные каждого из них).

[212] В настоящем изобретении также представлен - [18] способ борьбы с сорняками, причем способ включает стадию внесения соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и соединения антидота группы С, одновременно или последовательно в место, где растут или будут расти сорняки.

[213] В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает - [19] способ согласно [18], в котором соединение по формуле I и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и группы антидота С, используют в массовом соотношении от 1:0,1 до 1:50.

[214] В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает - [20] способ согласно [18] или [19], в котором место, где растут или будут расти сорняки, представляет собой поле сельскохозяйственных культур.

[215] В настоящем изобретении также представлено - [21] применение гербицидной композиции в соответствии с любым из [1] - [16] для борьбы с сорняками.

[216] Гербицидные композиции согласно настоящему изобретению также включают соединение по формуле I и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С.

[217] Способ борьбы с сорняками в соответствии с настоящим изобретением (далее именуемый «настоящий способ») включает стадию внесения настоящей композиции в место, где растут или могут расти сорняки на поле сельскохозяйственных культур, овощном поле, земельном участке под многолетними культурами, несельскохозяйственном участке или тому подобное. На поле сельскохозяйственных культур и овощном поле настоящая композиция может быть внесена до, одновременно с и/или после посева семян сельскохозяйственных культур.

[218] Настоящий способ включает стадию внесения соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, одновременно или последовательно в место,

где растут или могут расти сорняки. В случае последовательного внесения порядок внесения не является особо ограниченным.

[219] Настоящая композиция обычно представляет собой состав, полученный путем смешивания соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, с носителем, таким как твердый носитель или жидкий носитель, и при необходимости добавлением вспомогательного вещества для составления композиции, такого как поверхностно-активное вещество. Предпочтительными типами таких составов являются водные жидкие суспензионные концентраты, смачиваемые порошки, диспергируемые в воде гранулы, гранулы и эмульгируемые концентраты. Настоящая композиция может быть использована в сочетании с препаратом, содержащим другой гербицид в качестве активного ингредиента.

[220] Общее содержание соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, в настоящей композиции находится в диапазоне от 0,01 до 90% по массе, предпочтительно от 1 до 80% по массе.

[221] Здесь и далее, когда по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В, является солью (например, глифосат-калиевой солью), масса по меньшей мере одного соединения представлена кислотным эквивалентом.

[222] Соотношение смешивания соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, в настоящей композиции находится в диапазоне от 1:0,05 до 1:100, предпочтительно от 1:0,1 до 1:50 по массе.

[223] Соотношение норм внесения соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, в рамках настоящего способа находится в диапазоне от 1:0,05 до 1:100, предпочтительно от 1:0,1 до 1:50 по массе.

[224] В некоторых вариантах соотношение соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С в настоящей композиции, составляет около 1:0,1, около 1:0,2, около 1:0,3, около 1:0,5, около 1:0,7, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:5, около 1:7, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30 и около 1:50 по массе.

[225] В некоторых вариантах соотношение норм внесения соединения по формуле I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы В и антидота группы С, в настоящем способе составляет около 1:0,1, около 1:0,2, около 1:0,3, около 1:0,5, около 1:0,6, около 1:0,7, около 1:0,8, около 1:1, около 1:1,2, около 1:1,4, около 1:1,6, около 1:1,8, около 1:2, около 1:2,2, около 1:2,4, около 1:2,6, около 1:2,8, около 1:3, около 1:5, около 1:7, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30 и около 1:50 по массе.

[226] Слово «около» в предыдущем абзаце означает, что указанное соотношение включает соотношение в диапазоне, увеличенном или уменьшенном на 10% по массе относительно указанного соотношения. Например, соотношение около 1:2 включает диапазон от 1:1,8 до 1:2,2.

[227] В настоящей композиции и настоящем способе особо предпочтительные примеры комбинации соединения формулы I и по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из гербицидного соединения группы B и антидота группы C, и диапазона их массового соотношения включают следующие комбинации и диапазоны, но не ограничиваются ими:

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и пиритиобака (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и пиритиобак-натриевой соли (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и хлоримурон-этила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и форамсульфуона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и галосульфурон-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и никосульфурона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и примисульфурон-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и римсульфуона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и трифлоросульфурон-натриевой соли (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и хлоросульфурона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и йодосульфурон-метил-натрия (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и иофенсульфуон-натрия (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и метосульфурон-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и просульфурона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и тифенсульфуон-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и

трибенурон-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и тиенкарбазон-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и клорансулам-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флемецулама (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и имазаметабенз-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и имазамокс-аммониевой соли (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и имазапик-аммониевой соли (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и имазапир-изопропиламмониевой соли (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и имазаквин-аммониевой соли (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и имазетапир-аммониевой соли (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и феноксапроп-этила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и феноксапроп-Р-этила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флуазифоп-бутила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флуазифоп-Р-бутила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и квизалофоп-этила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и квизалофоп-Р-этила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и клетодима (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и сетоксидима (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и карфентразон-этила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и сафлуфенацила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и

сульфентразона (от 1:0,1 до 1:30);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и пирафлуфен-этила (от 1:0,1 до 1:30);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флутиацет-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флуфенпир-этила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флумиклорак-пентила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флумиоксазина (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и оксифлуорфена (от 1:0,1 до 1:30);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и ацифлуорфен-натриевой соли (от 1:0,1 до 1:30);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и фомесафен-натриевой соли (от 1:0,1 до 1:30);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и лактофена (от 1:0,1 до 1:30);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и тиафенацила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и этил[(3-{2-хлор-4-фтор-5-[3-метил-4-(трифторметил)-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-1-ил]феноксипиридин-2-ил}окси)ацетата (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и бициклопирона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и мезотриона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и темботриона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и изоксафлутола (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и фенхинотриона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и топрамезона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и толпиралата (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и ланкотрион-натриевой соли (от 1:0,1 до 1:20); комбинация соединения формулы I и 2-

метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(метилсульфонил)-4-

(трифторметил)бензамида (регистрационный номер CAS: 1400904-50-8) (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и 2-хлор-N-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-3-(метилтио)-4-(трифторметил)бензамида (регистрационный номер CAS: 1361139-71-0) (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и 4-(4-фторфенил)-6-[(2-гидрокси-6-оксо-1-циклогексен-1-ил)карбонил]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (регистрационный номер CAS: 1353870-34-4) (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и норфлуразона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флуридона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и бентазона (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и бромоксинил октаноата (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и диурона (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и линурона (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флуометурона (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и симазина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и алтразина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и аметрина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и прометрина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и метрибузина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и алахлора (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и ацетохлора (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и метолахлора (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и S-метолахлора (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и диметенамида (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и диметенамида-Р (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и пироксасульфона (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флуфенацета (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и трифлуралина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и пендиметалина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и эталфлуралина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и 2,4-DB (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флуроксипира (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флуроксипир-метила (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и клопиралид-оламиновой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и лопиралид-калиевой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и клопиралида-триэтиламмониновой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и галауксифена (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и галаксифен-метила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флорпирауксифена (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и флорпирауксифен-бензила (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глифосата (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глифосат-изопропиламмониевой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глифосат-аммониевой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глифосат-диметиламиновой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глифосат-моноэтаноламиновой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глифосат-калиевой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глифосат-гуанидиновой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глюфосината (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глюфосинат-аммониевой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глюфосината-Р (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и глюфосинат-Р-натриевой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и ЕРТС (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и дифлуфензопира (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и фомесафен-натриевой соли (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и кломазона (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и 2-[(2,4-дихлорфенил)метил]-4,4-диметилизоксазолидин-3-она (регистрационный номер CAS: 81777-95-9) (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и (3S,4S)-N-(2-фторфенил)-1-метил-2-оксо-4-[3-(трифторметил)фенил]-3-пирролидинкарбоксамид (регистрационный номер CAS: 2053901-33-8) (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и цинметилина (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и MSMA (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и параквата (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и паракват-дихлорида (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и диквата (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и дикват-дибромида (от 1:1 до 1:50);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и беноксакора (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и ципросульфамида (от 1:0,1 до 1:20);

комбинация соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) и изоксадифен-этила (от 1:0,1 до 1:20);

[228] Настоящая композиция может быть внесена на поле, где высеяны или будут высеяны семена сельскохозяйственных культур, до, одновременно и/или после посева семян сельскохозяйственных культур, обработанных одним или более соединениями, выбранными из группы, состоящей из инсектицидного соединения, нематодцидного соединения, фунгицидного соединения и тому подобного.

[229] В некоторых вариантах осуществления настоящая композиция может быть применена в комбинации с другим соединением, обладающим пестицидной активностью. Примеры инсектицидного соединения, нематодцидного соединения и фунгицидного соединения, которые можно использовать в сочетании с настоящей композицией, включают соединения неоникотиноидов, соединения диамидов, соединения карбаматов, фосфорорганические соединения, соединения биологических нематодцидов, другие инсектицидные соединения и соединения нематодцидов, соединения азолов, соединения стробилурина, соединения металаксилы, соединения SDHI и другие соединения фунгицидов и регуляторов роста растений.

ПРИМЕРЫ

[230] Раскрытый в настоящем документе объект будет лучше понят со ссылкой на следующие Примеры, которые приведены в качестве иллюстрации изобретения, а не в порядке ограничения.

Синтез и характеристика соединений

[231] Стадии в следующих Примерах иллюстрируют процедуру для каждой стадии в общем процессе синтетического превращения, и исходный материал для каждой стадии может быть необязательно получен с помощью процедуры, описанной в других Примерах или Стадиях. ¹H-ЯМР-спектры приведены в частях на миллион по нисходящей от тетраметилсилана; «s» означает синглет, «d» означает дублет, «t» означает триплет, «q» означает квартет, «m» означает мультиплет, «dd» означает дублет дублетов, «dt» означает дублет триплетов и «br s» означает уширенный синглет. Масс-спектры (МС) представлены как молекулярная масса исходного иона с наибольшим изотопным избытком (M+1), образованного при добавлении H⁺ (молекулярная масса 1) к молекуле, или (M-1), образованного при потере H⁺ (молекулярная масса 1) из молекулы, наблюдаемых с помощью жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометром (ЖХМС) с использованием либо химической ионизации при атмосферном давлении (AP⁺), где «amu» означает атомные единицы массы, либо ионизации

электрораспылением (ИЭР⁺).

Пример 1. Получение 4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфоновой кислоты (Соединение **1003**)

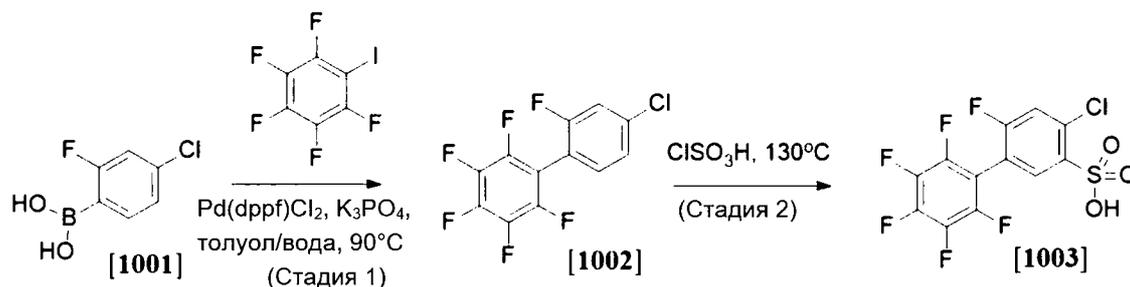


Схема 3

[232] Как показано на Стадии 1 Схемы 3, к дегазированному раствору (4-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты (Соединение **1001**, 5,0 г, 28,7 ммоль) в толуоле (50 мл) и H₂O (10 мл) добавляли добавили иодопентафторбензол (8,4 г, 28,7 ммоль), K₃PO₄ (12,1 г, 57,4 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (Pd(dppf)Cl₂, 0,4 г, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом флэш-хроматографии (0% - 20% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4'-хлор-2,2',3,4,5,6-гексафтор-1,1'-бифенила (Соединение **1002**, 5,0 г, выход 58%) в виде бесцветного масла: ГХМС рассчитано для C₁₂H₃ClF₆=295,9; найдено 296,0.

[233] Как показано на Стадии 2 Схемы 3, смесь 4'-хлор-2,2',3,4,5,6-гексафтор-1,1'-бифенила (5,0 г, 16,9 ммоль) в HSO₃Cl (15 мл) перемешивали при 130 °C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (5%-35% ацетонитрил в воде) с получением 4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфоновой кислоты (соединение **1003**, 1,6 г, выход 25%) в виде желтого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₂H₃ClF₆O₃S [M-1]⁻=375,0; найдено 375,1.

Пример 2. Получение метил(*S*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноата (Соединение **1**), метил(*R*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноата (Соединение **2**), (*S*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропановой кислоты (Соединение **3**) и (*R*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропановой кислоты (Соединение **4**)

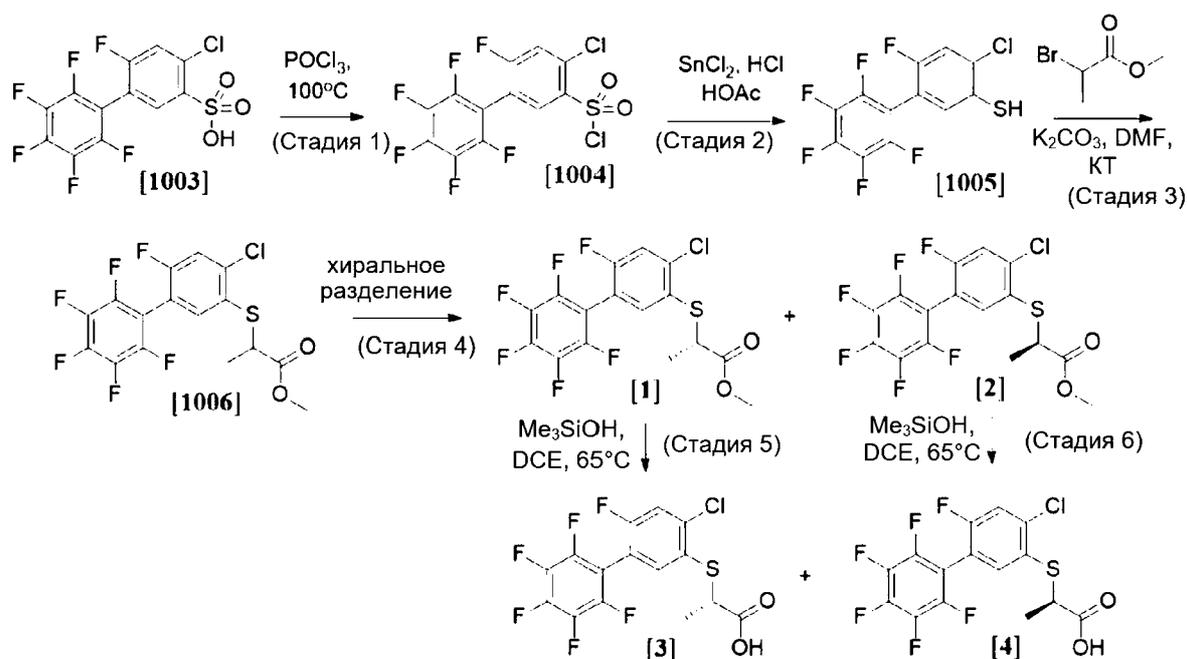


Схема 4

[234] Как показано на Стадии 1 Схемы 4, смесь 4-хлор-2',3',4',5',6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфоновой кислоты (Соединение **1003**, 500 мг, 1,32 ммоль) в оксихлориде фосфора (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 4-хлор-2',3',4',5',6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (Соединение **1004**, 490 мг, неочищенное) в виде желтого полутвердого вещества. Этот материал использовали в последующих реакциях как есть.

[235] Как показано на Стадии 2 Схемы 4, 4-хлор-2',3',4',5',6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорид растворяли в AcOH (10 мл) и концентрированной HCl (2 мл) и добавляли SnCl₂ (2,5 г, 13,3 ммоль) порциями при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-2',3',4',5',6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-тиола (Соединение **1005**, 2,0 г, неочищенное) в виде желтого масла: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₂H₃ClF₆S [M-1]⁻=327,1; найдено 327,1. Этот материал использовали в последующих реакциях как есть.

[236] Как показано на Стадии 3 Схемы 4, к перемешиваемой смеси 4-хлор-2',3',4',5',6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-тиола (1,5 г, 4,56 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли метил-2-бромпропаноат (1,5 г, 9,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере азота, разбавляли водой и

экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом флэш-хроматографии (0% - 30% этилацетат в петролейном эфире) с получением метил-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноата (Соединение **1006**, 670 мг, выход 35%) в виде желтого масла: ГХМС рассчитано для $C_{16}H_9ClF_6O_2S=414,0$; найдено 414,0.

[237] Как показано на Стадии 4 Схемы 4, рацемический метил-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноат (670,0 мг) разделяли на энантиомерные компоненты с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK AD-3, 4,6×100 мм; 3 мкм; Подвижная фаза: 95:5 гексан/(1:1 MeOH:EtOH) с получением метила (*S*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноата (Соединение **1**, 350 мг, выход 40%) в виде желтого масла: ГХМС, рассчитано для $C_{16}H_9ClF_6O_2S$, 414,0; найдено, 414,0. Метил (*R*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноат (Соединение **2**, 140 мг, выход 20%) выделяли в качестве второго элюируемого соединения в виде желтого масла: ГХМС рассчитано для $C_{16}H_9ClF_6O_2S=414,0$, найдено 414,0.

[238] Как показано на Стадии 5 Схемы 4, к перемешиваемой смеси метил(*S*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноата (300 мг, 0,08 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли триметилстаннанол (262 мг, 1,46 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре 65°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, подкисляли до уровня pH 4-5 муравьиной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (5%-70% ацетонитрила в воде) с получением (*S*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропановой кислоты (Соединение **3**, 237 мг, выход 81%) в виде бесцветного масла: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_7ClF_6O_2S [M-1]^- = 398,9$, найдено 398,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 1,43 (d, J=7,2 Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -113,46, -140,46, -153,08, -161,97.

[239] Как показано на Стадии 6 Схемы 4, согласно протоколу, аналогичному описанному на Стадии 5, получали (*R*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропановую кислоту (Соединение **4**, выход 73%) в виде бесцветного масла: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_7ClF_6O_2S [M-1]^- = 398,9$, найдено 398,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 1,43 (d, J=7,2 Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -113,46, -140,46, -153,08, -161,97.

Пример 3. Получение метил(*S*)-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропаноата (Соединение **5**), метила (*R*)-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропаноата (Соединение **6**), (*S*)-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-

ил)тио)пропанамидо)пропановой кислоты (Соединение **7**) и (*R*)-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропановой кислоты (Соединение **8**)

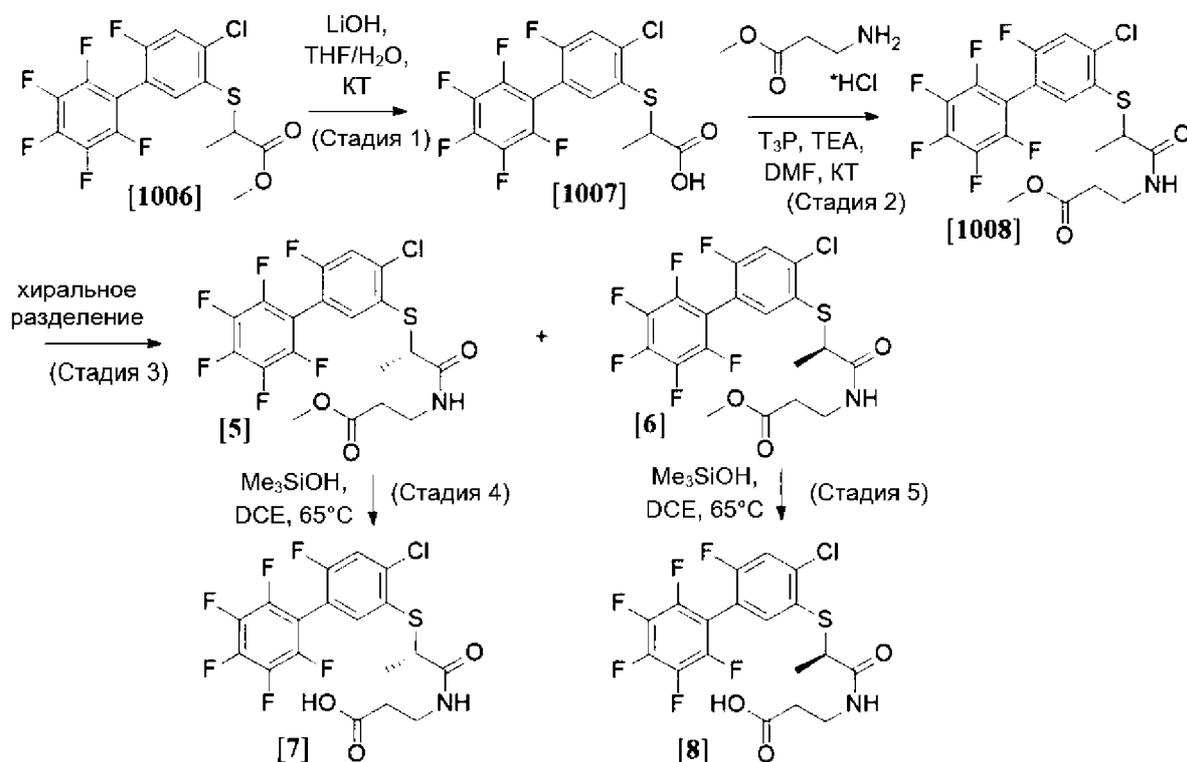


Схема 5

[240] Как показано на Стадии 1 Схемы 5, к перемешиваемой смеси метил-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфанил)пропаноата (200 мг, 0,48 ммоль) в THF (1,8 мл) и воде (0,6 мл) добавляли LiOH (35 мг, 1,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли водой, подкисляли до уровня pH 4-5 муравьиной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропановой кислоты (Соединение **1007**, 195 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_7ClF_6O_2S$ $[M-1]^- = 389,9$; найдено 390,0.

[241] Как показано на Стадии 2 Схемы 5, к перемешиваемой смеси 2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропановой кислоты (110 мг, 0,27 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли T₃P (пропилфосфоновый ангидрид, 174,6 мг, 0,54 ммоль), гидрохлорид метил-3-аминопропаноата (38 мг, 0,54 ммоль) и триэтиламин (83 мг, 0,54 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 16 часов в атмосфере азота, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (EtOAc/петролейный эфир=1:1), с получением метил-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропаноата (Соединение

1008, 65 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{19}H_{16}ClF_4NO_3S$ $[M+1]^+=486,0$; найдено 486,1.

[242] Как показано на Стадии 3 Схемы 5, рацемический метил 3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропаноат (65 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза: 15% гексан (0,5% 2 М NH_3 -MeOH)/EtOH с получением метил(*R*)-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропаноата (Соединение **5**, 19 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{19}H_{16}ClF_4NO_3S$ $[M+1]^+=486,0$, найдено 486,1; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,22-8,15 (m, 1H), 7,86 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,38 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $DMSO-d_6$) δ -113,69, -140,56, -153,17, -161,96. В качестве второго элюирующего пика также был выделен метил(*S*)-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропаноат (Соединение **6**, 27 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{19}H_{16}ClF_4NO_3S$ $[M+1]^+=486,0$, найдено 486,1; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,22-8,15 (m, 1H), 7,86 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,38 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $DMSO-d_6$) δ -113,69, -140,56, -153,17, -161,96.

[243] Как показано на Стадиях 4 и 5 Схемы 5, с применением протокола, аналогичного описанному на Стадии 5 Схемы 4, была получена (*S*)-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропановая кислота (Соединение **7**, выход 56%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{18}H_{12}ClF_6NO_3S$ $[M+1]^+=472,0$; найдено 472,0; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,18 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 1,38 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -113,77, -140,60, -153,10, -161,88; и (*R*)-3-(2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропанамидо)пропановая кислота (Соединение **8**, выход 53%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{18}H_{12}ClF_6NO_3S$ $[M+1]^+=472,0$, найдено 472,0; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,18 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,38 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -113,76, -140,61, -153,09, -161,88.

[244] Используя соответствующий эфир аминокислоты в превращениях, аналогичных описанным для Стадий с 1 по 5 Схемы 5, получали следующие соединения:

метил((*S*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)-*L*-пролинат (Соединение **9**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{21}H_{16}ClF_6NO_3S$ $[M+1]^+=512,0$, найдено 512,0; 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,25-4,24 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 4H), 3,68-3,64 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 4H), 1,48-1,47 (m, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -112,1, -142,63, -156,1, -164,7;

метил((*R*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)-*L*-

пролинат (Соединение **10**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{21}H_{16}ClF_6NO_3S$ $[M+1]^+=512,0$, найдено 512,2; 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82-7,80 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,46-1,44 (m, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -113,31, -142,45, -156,86, -165,33;

((*S*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)-*L*-пролин (Соединение **11**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{21}H_{16}ClF_6NO_3S$ $[M+1]^+=498,0$, найдено 497,9; 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,90-7,77 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 4,37-4,12 (m, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,35-1,82 (m, 4H), 1,40-1,37 (m, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -112,22, -142,57, -156,09, -164,68; и

((*R*)-2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)-*L*-пролин (Соединение **12**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{21}H_{16}ClF_6NO_3S$ $[M+1]^+=498,0$, найдено 498,0; 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,90-7,77 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,12-1,70 (m, 4H), 1,48-1,46 (m, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -114,18, -142,72, -156,18, -164,75.

Пример 4. Получение (*S*)-2-((2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)окси)этилметакрилата (Соединение **13**) и (*R*)-2-((2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)окси)этилметакрилата (Соединение **14**).

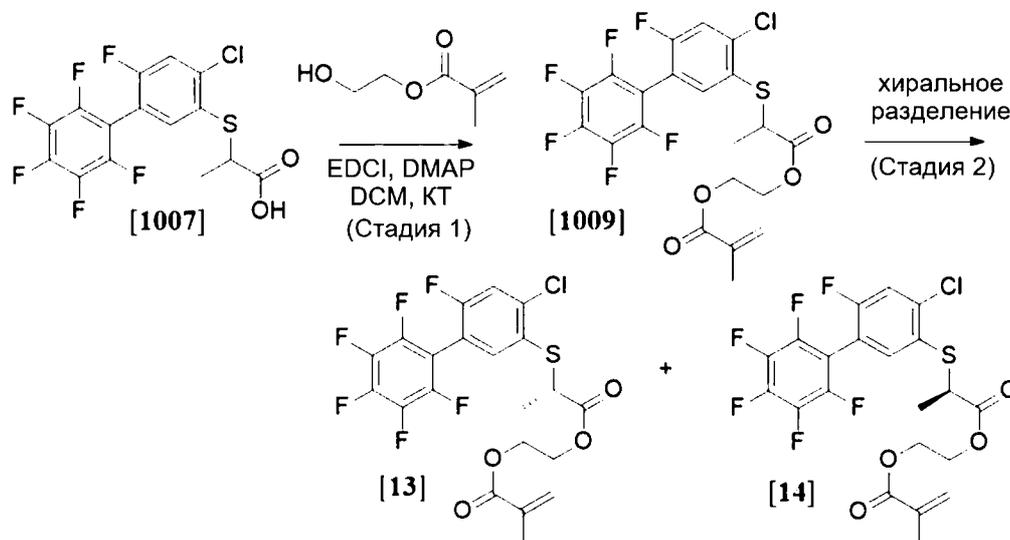


Схема 6

[245] Как показано на Стадии 1 Схемы 6, к перемешиваемой смеси 2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропановой кислоты (180 мг, 0,45 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 2-гидроксиэтилметакрилат (88 мг, 0,67 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI, 129 мг, 0,67 ммоль), DMAP (55 мг, 0,45 ммоль) при 25 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 20°С в течение 2 часов, разбавили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали,

концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (1:5 EtOAc/петролейный эфир) с получением рацемического 2-((2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)окси)этилметакрилата (Соединение **1009**, 110 мг, выход 52%) в виде бесцветного масла. ГХМС рассчитано для $C_{21}H_{15}ClF_6O_4S=512,0$; найдено 512,0.

[246] Как показано на Стадии 2 Схемы 6, рацемический 2-((2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)окси)этилметакрилат (110 мг) отделяли препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK AD-H, 2 x 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза 5% EtOH/гексан с получение (*S*)-2-((2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)окси)этилметакрилата (Соединение **13**, 47 мг, выход 30%) в виде бесцветного масла: ГХМС рассчитано для $(C_{21}H_{15}ClF_6O_4S)=512,0$, найдено 512,0; 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,76 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,52 (d, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -112,74, -142,42, -156,16, -164,62. В качестве второго элюирующего пика также был выделен (*R*)-2-((2-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тио)пропаноил)окси)-этилметакрилат (Соединение **14**, 46 мг, выход 29%) в виде бесцветного масла: ГХМС рассчитано для $C_{21}H_{15}ClF_6O_4S=512,0$, найдено 512,0; 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,76 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,52 (d, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -112,74, -142,42, -156,16, -164,62.

Пример 5. Получение 4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **15**)

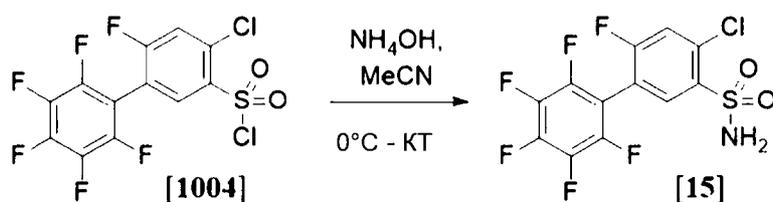


Схема 7

[247] Как показано на Схемы 7, к перемешиваемой смеси 4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (100 мг, 0,50 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли NH_4OH (0,2 мл). Смесь перемешивали при температуре $20^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере азота, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (5%-45% ацетонитрила в воде) с получением 4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **15**, 11 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{12}H_4ClF_6NO_2S [M-1]^- = 374,0$, найдено 373,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,87 (s, 2H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -106,35, -140,80, -152,86, -161,83.

Пример 6. Получение 4-хлор-*N*-(диметилкарбамоил)-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **16**)

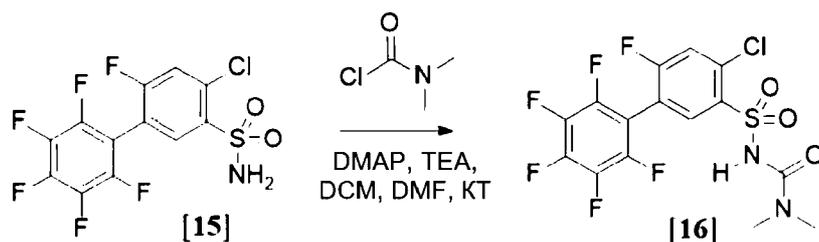


Схема 8

[248] Как показано на Схеме 8, к перемешиваемой смеси 4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (40 мг, 0,10 ммоль) в DCM (1 мл) и DMF (0,3 мл) добавляли TEA (32 мг, 0,30 ммоль), DMAP (1 мг, 0,01 ммоль) и диметилкарбаминхлорид (17 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 часов в атмосфере азота, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (5%-50% ацетонитрила в воде) с получением 4-хлор-*N*-(диметилкарбамоил)-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **16**, 21 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₅H₉ClF₆N₂O₃S [M-1]⁻=446,9, найдено 447,1; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,83 (s, 6H); ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -106,01, -140,55, -152,99, -161,91.

[249] Используя соответствующий ацилхлорид, карбаминхлорид или карбохлоридат в превращении, аналогичном описанному с получением 4-хлор-*N*-(диметилкарбамоил)-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида, также были получены следующие соединения:

N-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамид (Соединение **17**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₄H₈ClF₆NO₃S [M+1]⁺=417,9, найдено 417,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,00 (s, 3H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -103,56, -140,52, -152,82, -161,91;

N-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамид (Соединение **18**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₅H₈ClF₆NO₃S [M-1]⁻=429,9, найдено 429,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,08-0,75 (t, J=7,2 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -103,40, -140,48, -152,79, -161,89;

N-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)изобутирамид (Соединение **19**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₆H₁₀ClF₆NO₃S [M+1]⁺=446,0, найдено 446,0; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,68 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 0,99 (d, J=6,8 Гц,

6H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,23, -140,65, -152,27, -161,58;

N-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-3-метилбутанамид (Соединение **20**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-1]^- = 458,0$, найдено 457,9; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,66 (s, 1H), 8,34 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,16 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 0,82 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); ^{19}F -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ -103,34, -140,47, -152,83, -161,91;

N-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2-фенилацетамид (Соединение **21**), МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{ClF}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+1]^+ = 494,0$, найдено 494,0; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,29 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,40-7,03 (m, 5H), 3,64 (s, 2H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,24, -140,46, -152,78, -161,90;

метил ((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)карбамат (Соединение **22**), МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{ClF}_6\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+1]^+ = 431,9$, найдено 431,9; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,79 (s, 2H), 8,32 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,59 (s, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,50, -140,55, -152,83, -161,90; и

N-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)бензамид (Соединение **23**), МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_8\text{ClF}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-1]^- = 477,9$, найдено 477,8; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,42 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,65 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,60, -140,43, -152,82, -161,89.

Пример 7. Синтез *N*-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2,2,2-трифторацетамида (Соединение **24**)

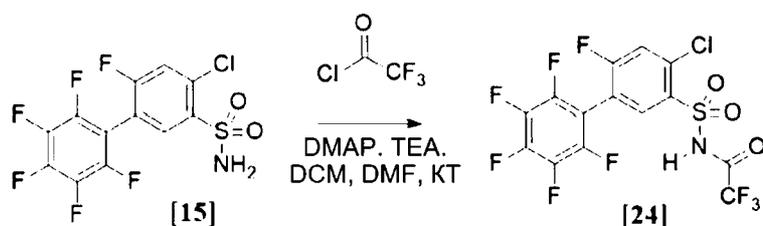


Схема 9

[250] К перемешиваемой смеси 2,2,2-трифторуксусной кислоты (35,2 мг, 0,26 ммоль) в THF (1 мл) последовательно добавляли SOCl_2 (284,99 мг, 2,39 ммоль) и TEA (53,8 мг, 0,53 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота и смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 часов перед концентрированием при пониженном давлении. Полученный ацилхлорид растворяли в DCM (1 мл) и добавляли к раствору 4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **15**, 100 мг, 0,26 ммоль), TEA (53 мг, 0,52 ммоль) и DMA (3 мг, 0,03 ммоль) в DCM (1 мл) при 0 °С. Полученную смесь затем перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь гасили добавлением воды. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

колоночной обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях (от 5% до 50% MeCN в воде (0,1% FA)), получая *N*-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2,2,2-трифторацетамид (Соединение **24**, 39 мг, выход 9%, чистота 82,7% по данным ЖХМС) в виде светло-желтого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{14}H_3ClF_9NO_3S$ $[M-1]^- = 470,0$, найдено 469,9, 1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,39 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=9,2$ Гц, 1H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -75,51, -98,37, -139,14, -150,54, -160,29.

[251] Аммониевую соль Соединения **24** получали путем нанесения ее на колонку препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ и элюирования колонки при следующих условиях: (Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_3H_2O); Подвижная фаза В: АСN; Градиент: от 30% В до 40% В в течение 10 минут, затем 40% В в течение 14 минут) с получением *N*-((4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2,2,2-трифторацетамида, аммониевая соль (2,8 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{14}H_3ClF_9NO_3S$ $[M-1]^- = 470,0$, найдено 469,9, 1H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,26 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -77,03, -108,86, -142,23, -155,98, -164,71.

[252] Натриевую соль Соединения **24** получали обработкой NaOH (0,1 N, 0,2 мл). В результате промывания водным раствором этилового эфира и лиофилизации получали *N*-{4-хлор-2',3',4',5',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-илсульфонил}-2,2,2-трифторацетамид, натриевую соль (2,4 мг, выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{14}H_3ClF_9NO_3S$ $[M-1]^- = 470,0$, найдено 469,9; 1H -ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,24(d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=9,2$ Гц, 1H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄) δ -76,80, -108,30, -142,23, -155,42, -164,27.

Пример 8. Получение 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **25**) и *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **26**)

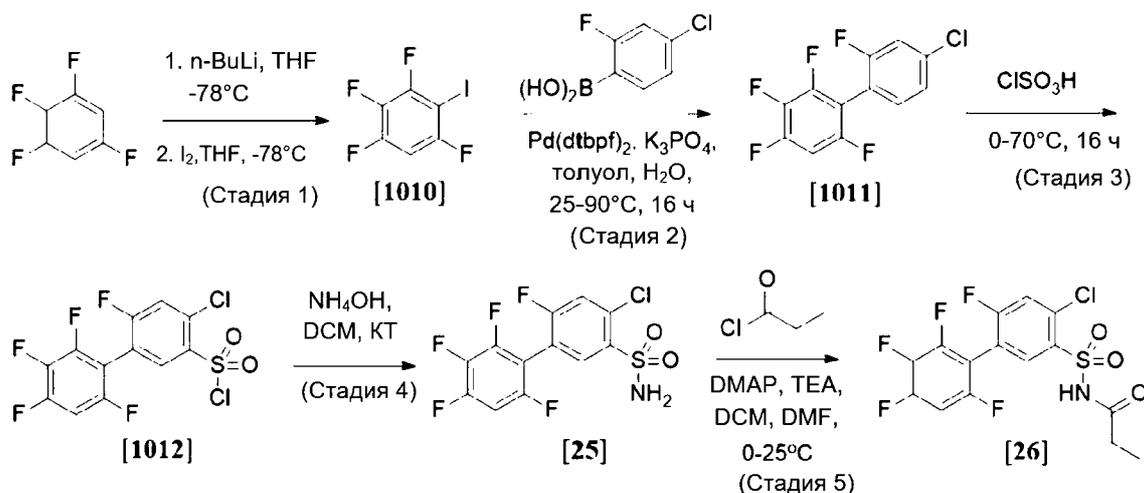


Схема 10

[253] Как показано на Стадии 1 Схемы 10, к раствору 1,2,3,5-тетрафторбензола (80,0 г, 533 ммоль, 1,0 экв.) в THF (400 мл) при -78°C по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М,

213 мл, 1,0 экв.). После добавления смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа с последующим добавлением раствора I_2 (135 г, 533 ммоль, 107 мл, 1,0 экв.) в THF (400 мл). Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа и выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (1,50 л). Смесь экстрагировали EtOAc (800 мл x 2), солевым раствором (1,0 л x 2) и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2,3,5-тетрафтор-4-йодбензола (Соединение **1010**) в виде коричневого масла. Этот материал использовали непосредственно в последующих реакциях без дополнительной очистки.

[254] Как показано на Стадии 2 Схемы 10, к раствору 1,2,3,5-тетрафтор-4-йодбензола (130 г, 471 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты (90,3 г, 518 ммоль, 1,1 экв.) и K_3PO_4 (200 г, 942 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (1,30 л) и H_2O (260 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dtbpf})_2$ (6,14 г, 9,42 ммоль, 0,02 экв.) при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов с последующим добавлением воды (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл x 2) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (500 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией (1-2% петролейный эфир/EtOAc) с получением 4'-хлор-2,2',3,4,6-пентафтор-1,1'-бифенила в виде бесцветного масла (Соединение **1011**, 130 г): ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67-7,65 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H).

[255] Как показано на Стадии 3 Схемы 10, 4'-хлор-2,2',3,4,6-пентафтор-1,1'-бифенил (Соединение **1011**, 130 г, 466 ммоль, 1,0 экв.) медленно добавляли в ClSO_3H (544 г, 4,67 моль, 311 мл, 10 экв.) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ порциями. Смесь перемешивали при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов, выливали в ледяную воду (1 л) и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1 л x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией (1-2% петролейный эфир/EtOAc) с получением 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (Соединение **1012**, 90 г, 238 ммоль, выход 51% от Соединения **1010**) в виде желтого твердого вещества: ^1H -ЯМР δ 7,98-7,96 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H).

[256] Как показано на Стадии 4 Схемы 10, к раствору 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (90 г, 238 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (900 мл), добавляли 28% NH_4OH (328 мл, 2,39 моль, 10,0 экв.) и смесь перемешивали при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Смесь разбавляли 1 л воды, экстрагированной DCM (800 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1 л x 2), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и растирали с петролейным эфиром (1 л) в течение 30 минут, с получением 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **25**, 77,0 г, 209 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{ClF}_5\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}-1]^- = 356,0$, найдено 355,9; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H).

[257] Как показано на Стадии 5 Схемы 10, к раствору 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (35,0 г, 97,8 ммоль, 1,0 экв) в DCM (350 мл) и DMF (90,0 мл) добавляли ТЕА (19,8 г, 196 ммоль, 27,2 мл, 2,00 экв) и DMAP (1,20 г, 9,79 ммоль, 0,1 экв) при 25 °С. Смесь охлаждали до 0°С и добавляли проприонилхлорид (13,6 г, 146 ммоль, 13,6 мл, 1,5 экв.) с последующим перемешиванием реакционной смеси при 25°С в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разводили H₂O (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (500 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (500 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (от 50% до 80% ацетонитрил/H₂O (0,1% FA). После концентрирования фракций, содержащих продукт, при пониженном давлении остаток растирали с EtOH (150 мл) при 25°С в течение 16 часов с получением *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **26**, 25,4 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₅H₉ClF₅NO₃S [M-1]⁻=412,0, найдено 412,0; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,6 (brs, 1H), 8,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 2H), 0,95-0,86 (m, 3H).

[258] Используя соответствующий ацилхлорид, карбаминхлорид, ангидрид или карбохлоридат в превращениях, аналогичных описанным для Стадии 5 Схемы 10 в Примере 8, также получали следующие соединения:

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамид (Соединение **27**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для (C₁₄H₇ClF₅NO₃S) [M-1]⁺=398,0, найдено 397,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 1,99 (s, 3H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -103,84, -115,57, -130,71, -133,56, -164,64;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамид (Соединение **28**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для (C₁₈H₁₃ClF₅NO₄S) [M-1]⁻=468,0, найдено 467,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,70 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 2H); ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -103,53, -115,50, -130,93, -133,67, -164,63;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2-(4-хлорфенил)ацетамид (Соединение **29**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для (C₂₀H₁₀Cl₂F₅NO₃S) [M+1]⁺=507,9, найдено, 507,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,97 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,81-7,69 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 3,64 (s, 2H); ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -103,53, -115,50, -130,63, -133,42, -164,52;

2-хлор-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)бензамид (Соединение **30**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для (C₁₈H₁₀Cl₂F₅NO₃S) [M-1]⁻=493,9, найдено, 493,8; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,86-7,66 (m, 1H), 7,51-7,36 (m, 4H); ¹⁹F-ЯМР (376

МГц, DMSO-d₆) δ -103,52, -115,45, -130,62, -133,53, -164,58;

4-хлор-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)бензамид (Соединение **31**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для (C₁₉H₈Cl₂F₅NO₃S) [M-1]⁻=493,9, найдено, 493,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,03-7,86 (m, 3H), 7,82-7,66 (m, 1H), 7,64-7,48 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (376 МГц, DMSO-d₆) δ -103,56, -115,45, -130,75, -133,46, -164,58;

3-хлор-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)бензамид (Соединение **32**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для (C₁₉H₈Cl₂F₅NO₃S) [M-1]⁻=493,9, найдено, 493,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,03-7,89 (m, 2H), 7,86 (dt, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,68 (dd, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H); ¹⁹F-NMR (376 МГц, DMSO-d₆) δ -103,58, -115,44, -130,74, -133,46, -164,52;

фенил ((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)карбамат (Соединение **33**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₉H₉ClF₅NO₄S [M-1]⁻=475,9, найдено 475,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,06 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (376 МГц, DMSO-d₆) δ -110,34, -115,54, -131,31, -133,74, -164,61;

4-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил])-3-сульфонамидо)-4-оксобутановая кислота (Соединение **55**), из дигидрофуран-2,5-диона, выделенного в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₆H₉ClF₅NO₅S [M-1]⁻=456,0; найдено, 455,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -105,09, -116,93, -132,45, -135,08, -167,38;

после обработки Соединения **55** уксусным ангидридом и триэтиламино в DMF при комнатной температуре образуется 1-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пирролидин-2,5-дион (Соединение **70**): МС (ИЭР) рассчитано для C₁₆H₇ClF₅NO₄S [M-1]⁻=438,0, найдено 437,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 2,81 (s, 4H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -101,42, -115,45, -130,48, -133,46, -164,66;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)бутирамид (Соединение **56**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₆H₁₁ClF₅NO₃S [M-1]⁻= 426,0, найдено 425,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,64 (br, 1H), 8,28 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 2,26 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,51-1,52 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,2 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -103,66, -115,56, -130,70, -133,55, -164,66;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)бутирамид (Соединение **59**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₆H₁₁ClF₅NO₃S [M-1]⁻=466,0, найдено 428,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,62 (br, 1H), 8,27 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,00 (d, J=6,8 Гц, 6H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -103,52, -115,52, -130,43, -133,54,

-164,66;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пиваламид (Соединение **63**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{17}H_{13}ClF_5NO_3S$ $[M+1]^- = 442,0$, найдено 442,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,27 (br, 1H), 8,26 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 1,13 (s, 9H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,61, -115,49, -131,64, -133,52, -164,65;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-3,3-диметилбутанамид (Соединение **64**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{18}H_{15}ClF_5NO_3S$ $[M-1]^- = 454,0$, найдено 454,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,55 (br, 1H), 8,29 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 2,15 (s, 2H), 0,90 (s, 9H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,62, -115,59, -130,71, -133,57, -164,69;

4-хлор-*N*-(диметилкарбамоил)-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид (Соединение **66**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_{10}ClF_5N_2O_3S$ $[M+1]^+ = 429,0$, найдено 429,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 2,68 (s, 6H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,50, -115,49, -130,98, -133,63, -164,64;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)метакриламид (Соединение **75**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{16}H_9ClF_5NO_3S$ $[M+1]^+ = 426,0$, найдено 426,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,69 (br, 1H), 8,30 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 1,77 (s, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,59, -115,51, -130,71, -133,48, -164,64; и

после обработки Соединения **75** тетроксидом осмия и периодатом натрия в смеси ТГФ/вода при 0°C получали *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2-оксипропанамид (Соединение **77**): МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_7ClF_5NO_4S$ $[M-1]^- = 426,0$, найдено 425,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 7,98-7,82 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 2,25 (s, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,66, -115,48, -130,81, -133,55, -164,60.

Пример 9. Получение этил((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)карбамата (Соединение **34**) и *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (Соединение **35**)

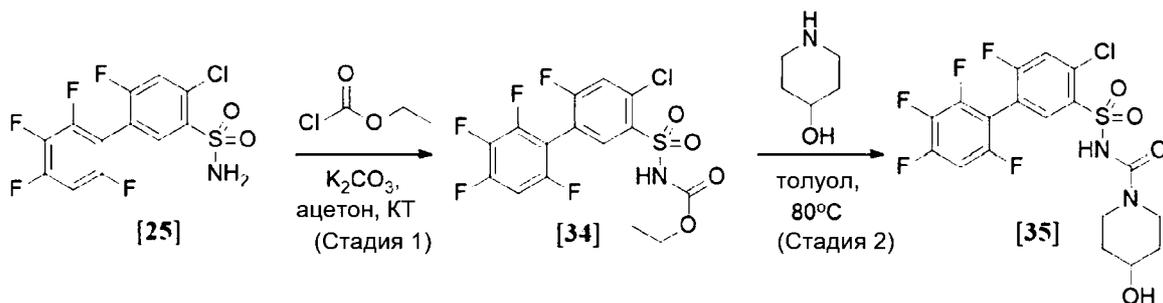


Схема 11

[259] Как показано на Стадии 1 Схемы 11, к перемешиваемому раствору 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (100 мг, 0,28 ммоль) и K_2CO_3 (77 мг, 0,56 ммоль) в ацетоне (2 мл) добавляли этилхлорформиат (61 мг, 0,56 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали HCl (водн., 0,5 N), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (25-50% ацетонитрил/вода) с получением этил((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)карбамат (Соединение **34**, 8,2 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_9ClF_5NO_4S$ $[M-1]^- = 427,9$, найдено 427,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19-8,13 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,86-7,57 (m, 1H), 3,93 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,07-0,94 (m, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,58, -115,71, -130,72, -133,73, -164,59.

[260] Как показано на Стадии 2 Схемы 11, к перемешиваемому раствору этил((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)карбамата (100 мг, 0,23 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли пиперидин-4-ол (47 мг, 0,47 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (65-75% ацетонитрил/вода) с получением *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (Соединение **35**, 5,5 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{18}H_{14}ClF_5N_2O_4S$ $[M+1]^+ = 485,0$, найдено 485,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 8,18 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,86-7,66 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 3H), 3,02-3,01 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 2H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,56, -115,48, -130,45, -133,62, -164,42.

[261] Используя соответствующий амин и Соединение **33** или Соединение **34** в превращениях, аналогичных описанным для Стадии 2 Схемы 11 в Примере 8, также получали следующие соединения:

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)тиоморфолин-4-карбоксамид (Соединение **54**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{17}H_{12}ClF_5N_2O_3S_2$ $[M+1]^+ = 487,0$, найдено 486,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6+D_2O) δ 8,00 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,59 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,40 (s, 4H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -111,97, -115,45, -131,53, -133,81, -164,74;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)тиоморфолин-4-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение **57**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{17}H_{12}ClF_5N_2O_5S_2$ $[M+1]^+ = 519,0$, найдено 519,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,63 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,91 (s, 4H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -111,41, -115,47, -131,47, -133,81, -164,75;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)морфолин-4-

карбоксамид (Соединение **58**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{17}H_{12}ClF_5N_2O_4S$ $[M-1]^- = 469,0$, найдено 468,9; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6 + D_2O$) δ 8,00 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,59 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,45 (s, 4H), 3,27 (s, 4H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $DMSO-d_6$) δ -111,99, -115,48, -131,51, -133,84, -164,75;

4-хлор-2',3',4',6'-пентафтор-*N*-(фенилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид (Соединение **61**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{19}H_{10}ClF_5N_2O_3S$ $[M+1]^+ = 477,0$, найдено 477,0; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,44 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,61 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,08-6,02 (br, 1H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $DMSO-d_6$) δ -111,40, -115,43, -131,33, -133,77, -164,64; и

N-((4-хлор-2',3',4',6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение **62**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{18}H_{14}ClF_5N_2O_3S$ $[M+1]^+ = 469,0$, найдено 469,0; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6 + D_2O$) δ 7,97 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,56 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,27-3,26 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 4H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $DMSO-d_6$) δ -111,61, -115,36, -131,10, -133,74, -164,61.

Пример 10. Получение *N*-((4-хлор-2',3',4',6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2,5,6,9,10,13,14,17-октаоксанадекан-19-амида (соединение **36**)

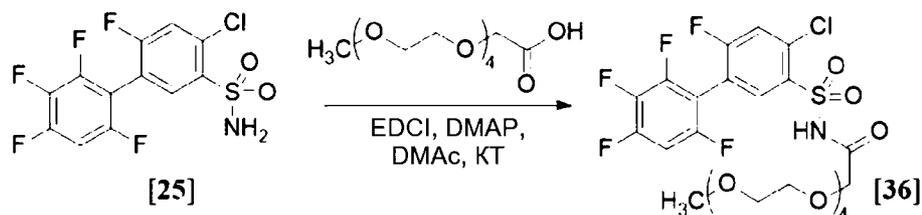


Схема 12

[262] Как показано на Схеме 12, к перемешиваемому раствору 4-хлор-2',3',4',6'-пентафтор-[1,1'-дифенил]-3-сульфонамида (100 мг, 0,28 ммоль) в диметилацетамиде (1 мл) добавляли 2-((2-((2-((2-(λ^1 -оксиданил)этил)перокси)этил)перокси)этил)-(2-метоксиэтил)перокси)уксусную кислоту (149 мг, 0,56 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI, 160 мг, 0,84 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (DMAP, 3 мг, 0,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов с последующим добавлением воды и экстракцией EtOAc. Органические фазы промывали 0,5 М HCl), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (46-56% ацетонитрил/0,1% FA в H_2O) с получением *N*-((4-хлор-2',3',4',6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2,5,6,9,10,13,14,17-октаоксанадекан-19-амида (Соединение **36**, 18 мг, выход 11%) в виде белого полутвердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{23}H_{25}ClF_5NO_8S$ $[M-1]^- = 604,0$, найдено 604,1; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,67 (s, 1H), 8,28 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,86-7,61 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 5H), 3,49-3,48 (m, 9H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,23 (s, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ

-104,72, -115,49, -130,70, -133,48, -164,55.

[263] Используя соответствующую карбоновую кислоту в превращениях, аналогичных описанным на схеме 12 в примере 10, также получали следующие соединения:

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-карбоксамид (Соединение **37**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{18}H_{13}ClF_5NO_3S_2$ $[M-1]^- = 484,0$, найдено 483,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,68 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 2,62-2,32 (m, 5H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,53, -115,49, -130,65, -133,48, -164,61;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (Соединение **38**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $(C_{20}H_{10}Cl_2F_5NO_3S)$ $[M-1]^- = 507,9$, найдено 507,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,24 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,83-7,68 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 3,83 (s, 2H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,40, -115,45, -130,61, -133,48, -164,65;

(1*s*,4*s*)-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-4-гидроксициклогексан-1-карбоксамид (Соединение **39**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{19}H_{15}ClF_5NO_4S$ $[M-1]^- = 481,8$, найдено 481,8; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 4H), 1,50-1,33 (m, 4H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,56, -115,49, -130,70, -133,48, -164,55;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-карбоксамид 1,1-диоксид (Соединение **40**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{18}H_{13}ClF_5NO_5S_2$ $[M-1]^- = 515,9$, найдено 515,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,18, -115,48, -130,43, -133,56, -164,52;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-3,3,3,3,3,3,3,3,3-ундекаметил- λ^{16} -бутанамид (Соединение **41**) выделенный в виде белого твердого вещества: $C_{27}H_{33}ClF_5NO_3S$ $[M-1]^- = 580,1$, найдено 580,2; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,63 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,83-7,72 (m, 1H), 2,26 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,43 (p, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,28-1,22 (m, 22H), 0,89-0,81 (m, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,61, -115,51, -130,66, -133,46, -164,60;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)циклопропанкарбоксамид (Соединение **60**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{16}H_9ClF_5NO_3S$ $[M-1]^- = 424,0$, найдено 423,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,91 (br, 1H), 8,25 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 0,88-0,65 (m, 4H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,55, -115,50, -130,95, -133,54, -164,66; и

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-3-метилбутанамид (Соединение **65**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{17}H_{13}ClF_5NO_3S$ $[M-1]^- = 440,0$, найдено 440,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,61 (br, 1H), 8,28 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 2,15 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 0,82 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,50, -115,55, -130,69, -133,57, -164,71;

Пример 11. Получение 2-(трет-бутоксид)N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамида (Соединение **42**) и *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2-гидроксиацетамида (Соединение **43**)

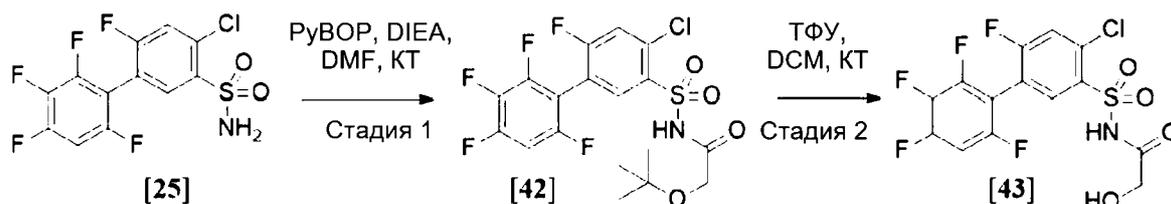


Схема 13

[264] Как показано на Стадии 1 Схемы 13, к перемешиваемой смеси 4-хлор-2',4',6,6'-тетрафтор-[1,1'-дифенил]-3-сульфонамида (50 мг, 0,14 ммоль) и трет-бутоксисукусной кислоты (19,4 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (57,0 мг, 0,44 ммоль) и гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония (PyBOP, 114,9 мг, 0,22 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, разбавили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (67-77% ацетонитрил/0,1% FA в H_2O) с получением 2-(трет-бутоксид)-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамида (Соединение **42**, 24 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества: 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,59 (s, 1H), 8,28 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,83-7,71 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 1,09 (s, 9H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,52, -115,53, -130,64, -133,57, -169,36.

[265] Как показано на Стадии 2 Схемы 13, к перемешиваемой смеси 2-(трет-бутоксид)-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамида (130 мг, 0,27 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (42-52% ацетонитрил/0,1% FA в H_2O) с получением *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2-гидроксиацетамида (Соединение **43**, 24 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{14}H_7ClF_5NO_4S$ $[M-1]^- = 414,0$, найдено 413,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,30 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,95 (s, 2H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -104,11, -115,55, -130,71, -133,54, -164,61.

[266] Используя подходящую карбоновую кислоту в превращениях, аналогичных описанным на Стадии 1 Схемы 13 в Примере 11, также получали следующие соединения:

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2-(3-хлорфенил)ацетамид (Соединение **44**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{20}H_{10}Cl_2F_5NO_3S$ $[M-1]^- = 507,9$, найдено 507,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,98 (s, 1H), 8,23 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,80-7,68 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,27 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 3,65 (s, 2H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,44, -115,50, -130,65, -133,56, -164,63;

(1*r*,4*r*)-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-4-гидроксициклогексан-1-карбоксамид (Соединение **45**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{19}H_{15}ClF_5NO_4S$ $[M+1]^+ = 484,03$, найдено 484,03; 1H -NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,33-0,99 (m, 5H); ^{19}F -NMR (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,52, -115,53, -130,30, -133,50, -164,43;

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)циклогексанкарбоксамид (Соединение **46**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{19}H_{15}ClF_5NO_3S$ $[M-1]^- = 466,0$, найдено 466,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,59 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,85-7,52 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 5H), 1,31-0,96 (m, 5H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,56, -115,48, -130,63, -133,43, -164,52; и

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-2-метоксиацетамид (Соединение **47**), выделенный в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_9ClF_5NO_4S$ $[M-1]^- = 428,0$, найдено 427,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,82 (s, 1H), 8,29 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,24 (s, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -103,36, -115,51, -130,63, -133,43, -164,52;

Пример 12. Получение 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-*N*-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **48**)

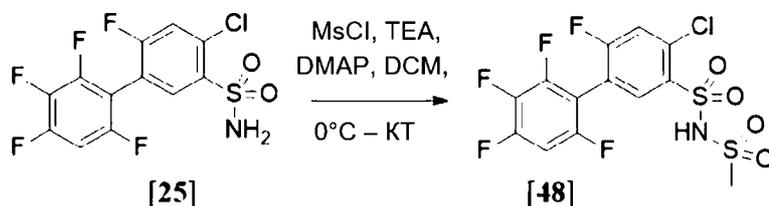


Схема 14

[267] Как показано на Схеме 14, к перемешиваемой смеси 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (100 мг, 0,28 ммоль), TEA (85 мг, 0,84 ммоль), DMAP (0,3 мг, 0,01 ммоль) в DCM (1 мл) при 0 °С в атмосфере азота добавляли метансульфонилхлорид (64 мг, 0,56 ммоль) в DMF (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, разбавляли водой и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом

натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (42-52% ацетонитрил/0,05% HCl в воде) с получением 4-хлор-2',3', 4',6,6'-пентафтор-*N*-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **48**, 12 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР) рассчитано для C₁₃H₇ClF₅NO₄S₂) [M-1]⁻=433,9, найдено 433,8; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 2,80 (s, 3H); ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -110,04, -115,55, -131,24, -133,82, -164,61.

[268] Используя ту же процедуру, что описана для Схемы 14, и заменяя метансульфонилхлорид на этансульфонилхлорид, также получали 4-хлор-*N*-(этилсульфонил)-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид (Соединение **49**) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для (C₁₄H₉ClF₅NO₄S₂) [M-1]⁻=448,0, найдено 447,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 2,89 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -110,17, -115,55, -131,25, -133,81, -164,60.

Пример 13. Получение *N*-((2',3',4,4',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **50**)

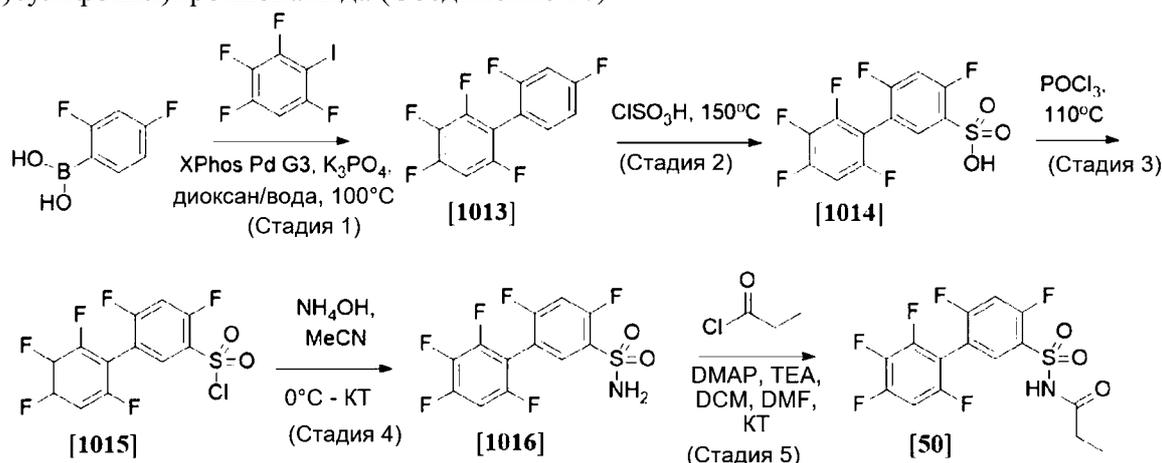


Схема 15

[269] Как показано на Стадии 1 Схемы 15, к перемешиваемой смеси 1,2,3,5-тетрафтор-4-иодбензола (1,6 г, 5,79 ммоль) и 2,4-дифторфенилбороновой кислоты (0,92 г, 5,79 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли XPhos Pd G3 (0,98 г, 1,16 ммоль) и K₃PO₄ (2,5 г, 11,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C в атмосфере азота, охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (1:1 DCM/петролейный эфир) с получением 2,2',3,4,4',6-гексафтор-1,1'-бифенила (Соединение **1013**, 1,0 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества; ГХМС (ИЭР) рассчитано для C₁₂H₄F₆, 262,0, найдено 262,0.

[270] Как показано на Стадии 2 Схемы 15, к перемешиваемому раствору хлорсульфоновой кислоты (11,6 г, 99 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) добавляли 2,2',3,4,4',6-гексафтор-1,1'-бифенил (Соединение **1013**, 1,3 г, 5 ммоль) с последующим добавлением по

каплям SOCl_2 (1,18 г, 9,9 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 150 °С. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc . Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2',3',4,4',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфоновой кислоты (Соединение **1014**, 1,3 г, неочищенное) в виде коричневого масла. Этот материал использовали непосредственно в последующих реакциях как есть.

[271] Как показано на Стадии 3 Схемы 15, раствор 2',3',4,4',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфоновой кислоты (Соединение **1014**, 1,3 г, 3,79 ммоль) в POCl_3 (13 мл) перемешивали в течение ночи при 110 °С. После охлаждения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2',3',4,4',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (Соединение **1015**, 1,3 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в последующих реакциях непосредственно без дополнительной очистки.

[272] Как показано на Стадии 4 Схемы 15, к перемешиваемому раствору насыщенного NH_3 (водн.) (3 мл, 77,04 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли по каплям 2',3',4,4',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорид (Соединение **1015**, 1,3 г, 3,60 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25 °С, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (от 5% до 100% ацетонитрил/вода) с получением 2',3',4,4',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид (Соединение **1016**, 160 мг, выход 13%) в виде коричневого масла: МС (ИЭР) рассчитано для $(\text{C}_{12}\text{H}_5\text{F}_6\text{NO}_2\text{S})$ $[\text{M}-1]^- = 340,0$; найдено 340,0.

[273] Как показано на Стадии 5 Схемы 15, к перемешиваемому раствору пропаноилхлорида (122 мг, 1,32 ммоль) и ТЕА (133 мг, 1,32 ммоль) в DMAc (2 мл) добавляли 2',3',4,4',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид (150 мг, 0,44 ммоль) и DMAP (10 мг, 0,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (45-55% ацетонитрил/0,05 FA в воде) с получением *N*-((2',3',4,4',6,6'-гексафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **50**, 24 мг, выход 12%) в виде твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-1]^- = 396,0$, найдено 395,9; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,15 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,81-7,69 (m, 1H), 2,30 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ -100,00, -103,41, -115,68, -130,92, -133,65, -164,80.

Пример 14. Получение *N*-((4,6-дихлор-2',3',4',6'-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **51**)

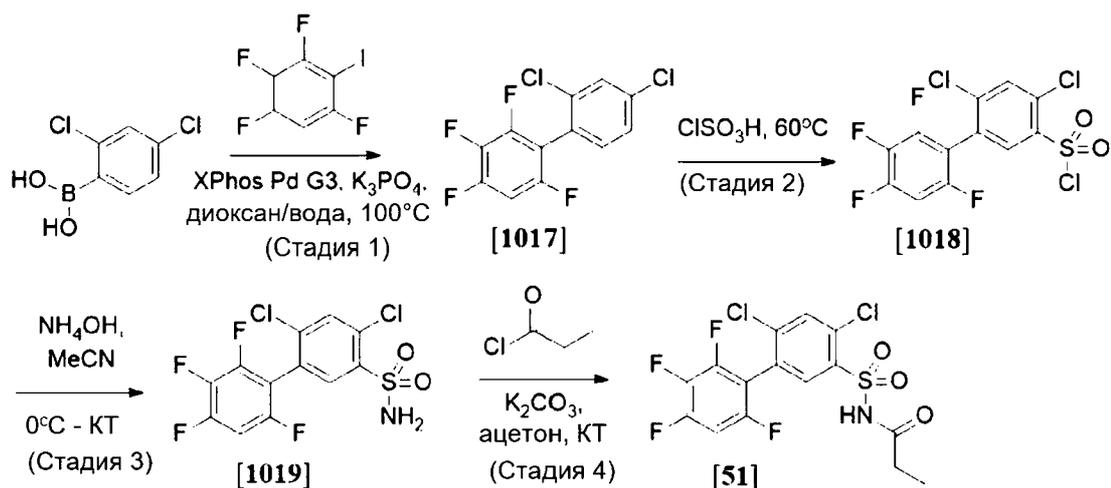


Схема 16

[274] Как показано на Стадии 1 Схемы 16, к перемешиваемой смеси 1,2,3,5-тетрафтор-4-иодбензола (2,00 г, 7,24 ммоль) и 2,4-дихлорфенилбороновой кислоты (2,07 г, 10,87 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли XPhos Pd G3 (0,61 г, 0,72 ммоль), XPhos (0,35 г, 0,72 ммоль) и K₃PO₄ (3,08 г, 14,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. После охлаждения смесь фильтровали через диатомит, осадок на фильтре промывали DCM и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0%-30% DCM/петролейный эфир) с получением 2',4'-дихлор-2,3,4,6-тетрафтор-1,1'-бифенила (Соединение **1017**, 1,00 г, выход 46%) в виде желтого масла; ГХМС рассчитано для C₁₂H₄Cl₂F₄=294,0, найдено 294,0.

[275] Как показано на Стадии 2 Схемы 16, смесь 2',4'-дихлор-2,3,4,6-тетрафтор-1,1'-бифенила (Соединение **1017**, 900 мг, 3,05 ммоль) и хлорсульфоновой кислоты (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,6-дихлор-2',3',4',6'-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (Соединение **1018**, 1,00 г, выход 83%) в виде коричневого масла. Этот материал использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

[276] Как показано на Стадии 3 Схемы 16, к смеси 4,6-дихлор-2',3',4',6'-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (Соединение **1018**, 1,00 г, 2,54 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли концентрированный NH₄OH (водный) (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (46-56% ацетонитрил/10 mM NH₄HCO₃ в воде) с получением 4,6-дихлор-2',3',4',6'-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **1019**, 240 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₂H₅Cl₂F₄NO₂S) [M-1]⁻=371,9, найдено 371,9; ¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, J=3,6 Гц, 2H), 7,81-7,70 (m, 1H); ¹⁹F-NMR (376 МГц, DMSO-d₆) δ -115,27, -130,89, -133,49, -164,83.

[277] Как показано на Стадии 4 Схемы 16, к перемешиваемой смеси 4,6-дихлор-2',3',4',6'-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (100 мг, 0,26 ммоль) и K_2CO_3 (73 мг, 0,53 ммоль) в ацетоне (2 мл) добавляли пропаноилхлорид (49 мг, 0,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (46-56% ацетонитрил/0,1% FA в воде) с получением *N*-((4,6-дихлор-2',3',4',6'-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **51**, 37 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_9Cl_2F_4NO_3S$ $[M-1]^- = 428,0$, найдено 427,9; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,68 (s, 1H), 8,22 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,82-7,70 (m, 1H), 2,31 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,93 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -115,29, -130,91, -133,49, -164,86.

Пример 15. Получение *N*-((4-хлор-2',3',4',5',6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамида (Соединение **52**)

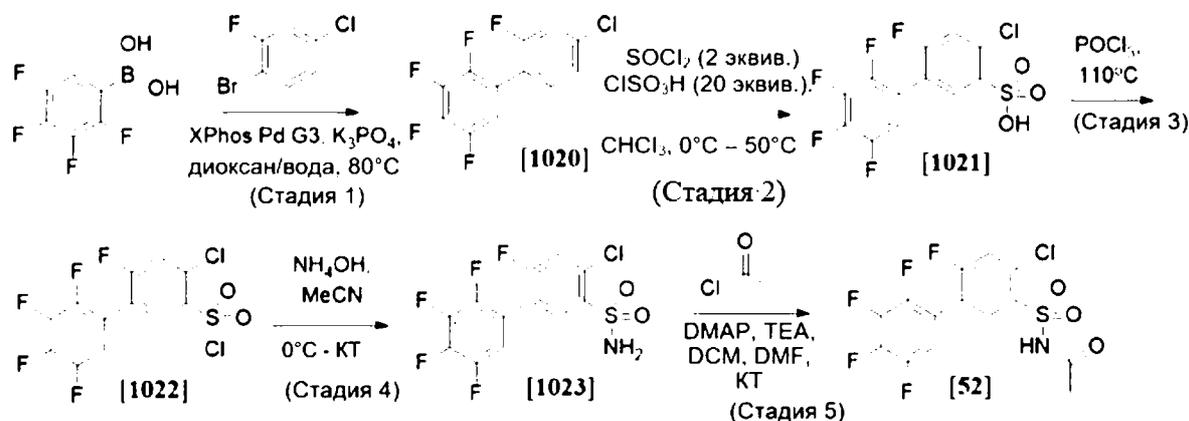


Схема 17

[278] Как показано на Стадии 1 Схемы 17, к перемешиваемому раствору 1-бром-4-хлор-2-фторбензола (5,0 г, 23,87 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл) добавляли 2,3,4,5-тетрафторфенилбороновую кислоту (4,6 г, 23,9 ммоль), XPhos Pd G3 (4,0 г, 4,8 ммоль), XPhos (2,3 г, 4,8 ммоль) и K_3PO_4 (10,1 г, 47,7 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 80 °С, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом флэш-хроматографии (0% - 5% этилацетат/петролейный эфир) с получением 4'-хлор-2,2',3,4,5-пентафтор-1,1'-бифенила (Соединение **1020**, 4,0 г, выход 36%) в виде бесцветного масла: ГХМС (ИЭР) рассчитано для $C_{12}H_4ClF_5$ = 277,9; найдено 278,0.

[279] Как показано на Стадии 2 Схемы 17, к перемешиваемому раствору хлорсульфоновой кислоты (0,8 г, 7,18 ммоль) в 1 мл $CHCl_3$ при 0°C по каплям добавляли раствор 4'-хлор-2,2',3,4,5-пентафтор-1,1'-бифенила (100,0 мг, 0,35 ммоль) в $CHCl_3$ (1 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали 16 часов при 50 °С в атмосфере азота, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои

промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в DMF (2 мл), очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (5%-75% ацетонитрил/вода) с получением 4-хлор-2',3',4',5',6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфоновой кислоты (Соединение **1021**, 14,0 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{12}H_4ClF_5O_3S$ $[M-1]^- = 357,1$, найдено 357,1; 1H -NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H); ^{19}F -NMR (376 МГц, DMSO- d_6) δ -112,64, -139,04, -140,20, -155,11, -155,64.

[280] Как показано на Стадии 3 Схемы 17, раствор 4-хлор-2',3',4',5',6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфоновой кислоты (2,7 г, 7,53 ммоль) в $POCl_3$ (20 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100 °С. После охлаждения летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 4-хлор-2',3',4',5',6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (Соединение **1022**, 2,7 г) в виде коричневого масла. Этот материал использовали непосредственно в последующих реакциях.

[281] Как показано на Стадии 4 Схемы 17, к перемешиваемому раствору 4-хлор-2',3',4',5',6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (1,0 г, 2,65 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 0 °С порциями добавляли концентрированный аммиак (1,5 г, 10,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали еще 2 часа при 0 °С, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (6 мл) и очищали флэш-хроматографией (0%-65% этилацетат/петролейный эфир) с получением 4-хлор-2',3',4',5',6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **1023**, 300 мг, выход 31%) в виде коричневого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{12}H_5ClF_5NO_2S$ $[M-1]^- = 355,9$, найдено 355,9; 1H -NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,75-7,64 (m, 1H); ^{19}F -NMR (377 МГц, DMSO- d_6) δ -100,92, -139,11, -140,02, -154,58, -155,56.

[282] Как показано на Стадии 5 Схемы 17, к раствору 4-хлор-2',3',4',5',6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **1023**, 200 мг, 0,56 ммоль), DMAP (6,8 мг, 0,06 ммоль) и TEA (113 мг, 1,12 ммоль) в DCM (2 мл) и DMF (2 мл) при 0 °С добавляли ацетилхлорид (125 мг, 1,6 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в DMF (2 мл) и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (5%-45% ацетонитрил/вода) с получением *N*-((4-хлор-2',3',4',5',6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)ацетамида (Соединение **52**, 90 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{14}H_7ClF_5NO_3S$ $[M-1]^- = 397,9$; найдено 397,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,67 (s, 1H), 8,18 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,78-7,67 (m, 1H), 1,99 (s, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -105,01,

-139,08, -139,83, -154,48, -155,54.

[283] Используя ту же процедуру, что описана для Стадии 5 Схемы 17, и заменяя ацетилхлорид пропионилхлоридом, получали *N*-((4-хлор-2',3',4',5',6-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамид (Соединение **53**) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₅H₉ClF₅NO₃S [M-1]⁻=412,0, найдено 411,9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,82-7,66 (m, 1H), 2,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -104,78, -139,08, -139,79, -154,45, -155,53.

Пример 16. Получение 2-(бензилтио)-3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридина (Соединение **67**), 3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-2-сульфонамида (Соединение **68**) и *N*-((3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-2-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **71**)

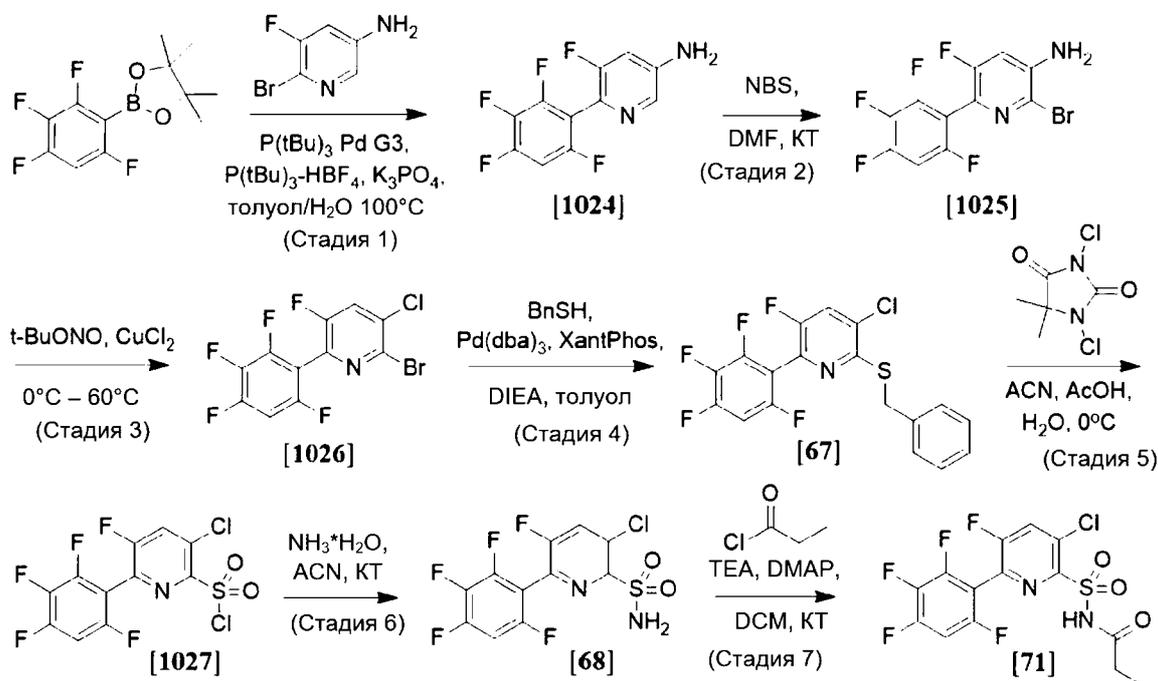


Схема 18

[284] Как показано на Стадии 1 Схемы 18, дегазированную смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-(2,3,4,6-тетрафторфенил)-1,3,2-диоксаборолана (4,34 г, 15,7 ммоль), 6-бром-5-фторпиридин-3-амин (3,00 г, 15,7 ммоль), P(t-Bu)₃ Палладацикл Gen.3 (0,90 г, 1,57 ммоль), CyP(t-Bu)₂.HBF₄ (0,99 г, 3,14 ммоль) и K₃PO₄ (6,67 г, 31,41 ммоль) в толуоле (10 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. По истечении этого времени реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией (0%-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением 5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-3-амин (Соединение **1024**, 2,90 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества: ГХМС рассчитано для C₁₁H₅F₅N₂=261,0; найдено 261,0.

[285] Как показано на Стадии 2 Схемы 18, смесь 5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-3-амина (2,90 г, 11,14 ммоль) и *N*-бромсукцинимид (2,46 г, 13,83 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0%-50% MeCN/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-бром-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-3-амина (Соединение **1025**, 2,20 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₁H₄BrF₅N₂ [M+1]⁺=338,9, найдено 338,8; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71-7,59 (m, 1H), 7,08 (d, J=11,2 Гц, 1H), 6,27 (s, 2H); ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -116,16, -124,03, -131,39, -134,99, -164,91.

[286] Как показано на Стадии 3 Схемы 18, смесь трет-бутилнитрита (0,91 г, 8,84 ммоль) и CuCl₂ (1,19 г, 8,84 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 20 минут, после чего добавляли 2-бром-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-3-амин (2,00 г, 5,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0%-50% MeCN/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-бром-3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридина (Соединение **1026**, 1,6 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₁H₂BrClF₅N [M+1]⁺=357,9, найдено 359,8; ¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,83-7,71 (m, 1H); ¹⁹F-NMR (377 МГц, DMSO-d₆) δ -115,75, -120,39, -128,78, -134,45, -164,03.

[287] Как показано на Стадии 4 Схемы 18, к перемешиваемой смеси 2-бром-3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридина (1,6 г, 4,46 ммоль) и 4-бромбензилмеркаптан (1,00 г, 4,90 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (0,40 г, 0,44 ммоль, 0,1 экв), XantPhos (0,51 г, 0,89 ммоль) и DIEA (1,15 г, 8,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0%-100% MeCN/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-(бензилтио)-3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридина (Соединение **67**, 1,2 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для C₁₈H₉ClF₅NS [M+1]⁺=402,0, найдено 401,9; ¹⁹F-ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -115,63, -125,61, -129,45, -134,41, -164,32.

[288] Как показано на Стадии 5 Схемы 18, к перемешиваемой смеси 2-(бензилсульфанил)-3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридина (500 мг, 1,24 ммоль) в H₂O (0,5 мл), AcOH (0,5 мл) и MeCN (10 мл) добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (612 мг, 3,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-

хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-2-сульфонилхлорида (Соединение **1027**, 400 мг, неочищенное) в виде желтого масла. Этот материал использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки.

[289] Как показано на Стадии 6 Схемы 18, смесь 3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-2-сульфонилхлорида (200 мг, 0,52 ммоль) и NH_4OH (0,5 мл) в MeCN (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа с последующим концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0%-50% MeCN в 10 мМ водном NH_4HCO_3) с получением 3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-2-сульфонамида (Соединение **68**) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}-1]^- = 357,0$, найдено 356,9; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -114,46, -115,42, -128,39, -134,05, -164,17.

[290] Как показано на Стадии 7 Схемы 18, к перемешиваемой смеси 3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-2-сульфонамида (100 мг, 0,27 ммоль) и TEA (56 мг, 0,55 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли пропионилхлорид (38 мг, 0,41 ммоль) и DMAP (3 мг, 0,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов с последующим добавлением 1М HCl. Смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (20%-30% MeCN /вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты) с получением *N*-((3-хлор-5-фтор-6-(2,3,4,6-тетрафторфенил)пиридин-2-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **71**, 47,6 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}-1]^- = 413,0$, найдено 412,9; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,41 (br, 1H), 8,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 2,32 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -112,18, -115,56, -128,14, -134,29, -164,06.

Пример 17. Получение *N*-бензил-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **69**)

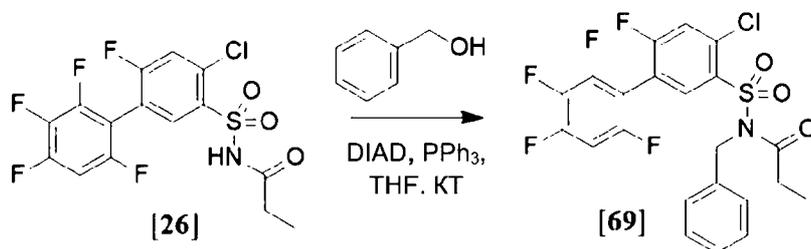


Схема 19

[291] Как показано на Схеме 19, к раствору *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (140 мг, 0,33 ммоль) и бензилового спирта (43 мг, 0,40 ммоль) в THF (2 мл) последовательно добавляли PPh_3 (133 мг, 0,50 ммоль) и DIAD (102 мг, 0,50 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до 25°C С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с

помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, растворяли в DMF (2 мл) и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (2%, затем 65%-75% MeCN в 10 mM водном растворе NH_4HCO_3) с получением *N*-бензил-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамида (Соединение **69**, 20,7 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}-1]^- = 504,0$, найдено 504,1; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,36 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,47-7,29 (m, 6H), 5,24 (s, 2H), 2,53 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,90 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -104,29, -117,01, -132,17, -135,12, -167,17.

[292] Используя соответствующий спирт в превращениях, аналогичных описанным на Схеме 13 в Примере 19, также получали следующие соединения:

N-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-*N*-метилпропионамид (Соединение **72**): МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_5\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+1]^+ = 428,0$, найдено 428,0; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,61 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,92 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -103,49, -115,50, -130,66, -133,53, -164,67; и

N-аллил-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропионамид (Соединение **74**): МС (ИЭР) рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_5\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+1]^+ = 454,0$, найдено 454,0; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,32-5,26 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,59 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,92 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -103,27, -115,52, -130,65, -133,51, -164,66.

Пример 18. Получение 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-*N*-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **73**) и *N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-*N*-метилпропионамида (Соединение **76**).

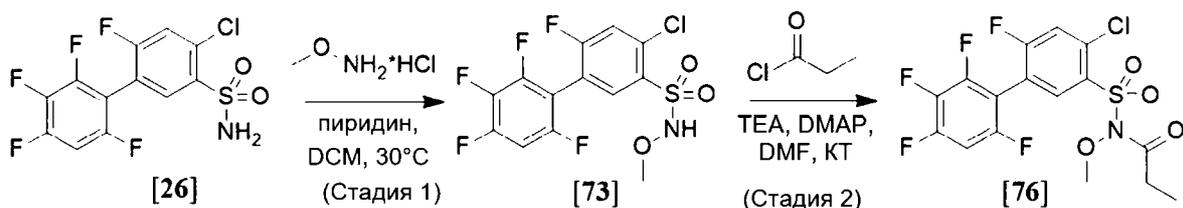


Схема 20

[293] Как показано на Стадии 1 схемы 20, к перемешиваемому раствору 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида (200 мг, 0,53 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли гидрохлорид *O*-метилгидроксиламина (88 мг, 1,06 ммоль) и пиридин (84 мг, 1,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов, разбавляли добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-

хроматографией (0%-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-*N*-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (Соединение **73**, 130 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{13}H_7ClF_5NO_3S$ $[M-1]^- = 386,0$, найдено 385,9; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,17 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 3,67 (s, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -103,66, -115,63, -130,50, -133,66, -164,57.

[294] Как показано на Стадии 2 Схемы 20, к перемешиваемому раствору 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-*N*-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамида (130 мг, 0,34 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли пропионилхлорид (62 мг, 0,67 ммоль), ТЕА (101 мг, 1,01 ммоль) и ДМАР (8 мг, 0,07 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (0,5 мл) и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (60-70% MeCN/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением *N*-бензил-*N*-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропаноамида (Соединение **76**, 50 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{16}H_{11}ClF_5NO_3S$ $[M+1]^+ = 444,0$, найдено 444,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,99 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -101,75, -115,52, -130,55, -133,51, -164,68.

Пример 19. Получение 1-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропан-2-она (Соединение **78**)

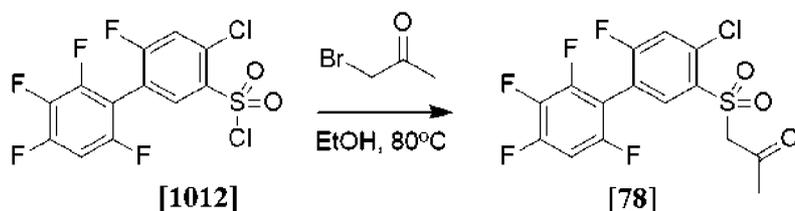


Схема 21

[295] Как показано на Схеме 21, к раствору 4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфината натрия (140 мг, 0,38 ммоль) в EtOH (7 мл) медленно добавляли бромацетон (52 мг, 0,38 ммоль) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов с последующим концентрированием при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (2 мл) и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (44-54% MeCN/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 1-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)пропан-2-она (Соединение **78**, 22,0 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества: МС (ИЭР) рассчитано для $C_{15}H_8ClF_5O_3S$ $[M-1]^- = 397,0$; найдено 397,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 4,89 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); ^{19}F -ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ -102,80, -115,60, -130,62, -133,65, -164,64.

[296] Взаимодействие Соединения **1012** с 1-бромбутан-2-оном способом,

аналогичным реакции превращения Соединения **1012** в Соединение **78**, давало 1-((4-хлор-2',3',4',6,6'-пентафтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)бутан-2-он (Соединение **79**): МС (ИЭР) рассчитано для $C_{16}H_{10}ClF_5O_3S$ [$M-1$] $^-$ =411,0, найдено 411,0; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,52 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,92 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); ^{19}F -NMR (377 МГц, DMSO- d_6) δ -102,84, -115,62, -130,62, -133,65, -164,59.

Биологические примеры

Пример 20. Экспрессия и очистка протопорфириноген-оксидазы (AmPPO) у *Amaranthus tuberculatum*

[297] Кодированная последовательность AmPPO была оптимизирована для экспрессии в *E. coli* и собрана из синтетических олигонуклеотидов. Синтетические фрагменты были введены в вектор pET28b (Novagen) с помощью процесса клонирования «Hot Fusion» без рестрикции (Fu C., et al., 'Hot Fusion: An Efficient Method to Clone Multiple DNA Fragments as Well as Inverted Repeats without Ligase,' PLoS One (2014) Vol. 9(12), page e115318). Полученную ДНК верифицировали по последовательности. Конструкцию, кодирующую мутантную версию фермента ($\Delta G210$ -AmPPO), получали методом ПЦР-мутагенеза с использованием набора для мутагенеза Q5 (NEB).

[298] Лизогенный бульон (среда LB, 10 мл) с добавлением 100 мкг/мл канамицина был инокулирован одной колонией BL21(DE3) компетентной *E. coli*, трансформированной с применением pET28b_PPO_Chis. [Is pET28b_PPO_Chis. Культуру выращивали при 37°C при встряхивании со скоростью 230 об/мин в течение ночи. Затем эту культуру использовали для инокуляции 1 л среды для аутоиндукции (AIM), приготовленной по методу, описанному в публикации Fox, B. G., & Blommel, P. G. (2009), Autoinduction of protein expression, «Current Protocols in Protein Science», Chapter 5, Unit-5.23. Полученную культуру выращивали при 37°C при встряхивании со скоростью 230 об/мин в течение 4-6 часов и еще 40-48 часов при 18°C. Культуру собирали и центрифугировали. Полученные клеточные гранулы, содержащие фермент AmPPO, замораживали и хранили при -80°C для дальнейшего использования.

[299] Для получения мутанта $\Delta G210$ -AmPPO (мутант PPO, в котором отсутствует глицин в положении 210) использовалась та же процедура, что и для получения AmPPO, за исключением того, что *E. coli* была трансформирована с применением pET28b_ $\Delta G210$ PPO_Chis.

[300] Раствор очищающего средства готовили путем смешивания следующих компонентов: 175 мл B-PER Thermo Scientific); 75 мл Y-PER (Thermo Scientific); 15 мл 1 М буфера TRIS, pH 9,0, 15 мл 5 М NaCl; 50 мл глицерина; 2,5 мл Triton-X100; и 1 мг флавинадениндинуклеотида (FAD). Часть этого раствора (около 80-100 мл) оставляют и добавляют имидазол до конечной концентрации 10 мМ и pH 8,0. В оставшийся раствор очищающего средства добавляют лизоцим белка куриного яйца (Gold Bio, 1 мг/мл) и эндонуклеазу Serratia (собственного производства) и добавляют около 45 г замороженных ферментсодержащих клеточных гранул, которые размораживают в растворе для лизиса

при интенсивном перемешивании в течение 30 минут при комнатной температуре, затем кратковременно обрабатывают ультразвуком (30 секунд на 50% мощности с использованием ультразвукового разрушителя торговой марки VWR). Инкубацию продолжали при перемешивании в течение дополнительных 15-30 минут при 4°C. Лизат очищали в течение 35 минут центрифугированием при 14 000 об/мин. Полученный очищенный лизат инкубировали в течение 1 часа при 4°C при осторожном перемешивании со смолой His-SELECT® (Sigma, 20 мл 50% суспензии в 20% этаноле, промывали 2 раза с применением 30 mM TRIS pH 8,1, 10% глицерина, 220 mM NaCl). Суспензию смолы переносили в одноразовую пластиковую колонку и промывали 10 mM имидазолом, 250 mM NaCl, 30 mM TRIS pH 8,5, 10% глицерина до тех пор, пока связанный белок не считался достаточно отмытым от компонентов лизата (около 6-8 объемов колонки). Затем смолу тщательно промывали (около 3 объемов колонки) с помощью ранее отставленного очищающего средства 1-10 в конечном буфере, после чего элюировали тем же буфером с добавлением 250 mM имидазола, pH 8,1. Ферментсодержащие фракции собирали и объединяли по результатам анализа методом СДС-ПААГ-электрофореза. Объединенные фракции разбавляли чистым глицерином до конечной концентрации 50% и фермент AmPPO или мутант ΔG210-AmPPO хранили при -20°C в жидкой форме.

Пример 21. Анализ PPO *in vitro*.

[301] Протопорфириноген IX (PPGIX) получают восстановлением протопорфирина IX (PPIX) амальгамой натрия, как описано Jacobs and Jacobs, *Enzyme* 28: 206 (1982). После получения раствор PPGIX хранят в темном месте и все последующие манипуляции с ним проводят в темноте.

[302] Базовый буфер для анализа представлял собой 50 mM TRIS, pH 8,5, 160 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,01% Triton X-100. Раствор пеногасителя готовили путем двух серийных разведений 1 к 10 эмульсии пеногасителя В Antifoam В Emulsion (SigmaAldrich) и воды Milli-Q. Буфер А был свежеприготовлен путем разбавления AmPPO или мутантного ΔG210-AmPPO в базовом буфере до концентрации фермента 3-8 мкг/мл. Буфер В получали путем добавления 2 мл восстановленного 2 mM PPIX к 60 мл базового буфера и доведения pH обратно до 8,5 с использованием ледяной уксусной кислоты. В конце добавляли пеногаситель В (Sigma) до конечной концентрации 0,01%. Буфер В защищали от света и использовали в течение 3 часов после его приготовления.

[303] Для анализа использовали 384-луночный планшет с прозрачным дном лунок. Каждое тестируемое соединение растворяли в DMSO до концентрации 30 mM. Тестируемые соединения, протестированные в трех экземплярах, контрольный образец бутафенацила и контрольный образец DMSO, распределяли в виде капель по 1,2 мкл в лунку планшета. Лунки разбавляли 60 мкл буфера А и серийно разбавляли от 1 объема до 3 объемов в течение 7 разбавлений, удаляя 20 мкл из первой лунки, тщательно перемешивая с 40 мкл буфера А во второй лунке, удаляя 20 мкл из второй лунки. и продолжали разбавления таким образом до тех пор, пока не получали 8 тестовых лунок. Для инициирования реакции в каждую лунку добавляли по 40 мкл буфера В и лунки

осторожно перемешивали не менее 2 раз. Планшет центрифугировали при 2000 об/мин в течение 1 минуты и считывали показатели абсорбции или флуоресценции при температуре окружающей среды с помощью устройства для считывания планшетов. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием нелинейной регрессионной сигмоидальной модели «доза-эффект» (GraphPad Prism, переменный наклон) с нижней частью кривой, ограниченной нулевым значением, и верхней частью кривой, ограниченной средним значением $V_{average}$ для конкретного планшета.

[304] Каждое из Соединений **3-24, 26-34, 37-38, 41, 43-44, 46-54, 56, 59 -- 67 и 69-79** имело значение IC_{50} менее 100 нМ в анализе PPO *in vitro*. Соединения **25, 35-36, 39-40, 42, 45, 55, 57-58 и 68** имели значение IC_{50} менее 1 мкМ в этом анализе.

[305] Каждое из Соединений **4, 13-14, 17-20, 22-24, 26-27, 29, 31-34, 38, 41, 44, 47, 51-53, 56, 59-60, 64-65, 75 и 77-79** имело значение IC_{50} менее 100 нМ в анализе $\Delta G210$ PPO *in vitro*. Соединения **3, 5-12, 15-16, 21, 28, 30, 37, 42-43, 46, 48-50, 61-63, 66-67, 70-74, и 76** имели значения IC_{50} менее 1 мкМ в этом анализе.

Пример 22. Тестирование послевсходовой гербицидной активности соединений по настоящему изобретению.

[306] Выбранные соединения по настоящему изобретению подвергали скринингу при 100 PPM по отношению к *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Kochia scoparia* (KCHSC) и *Setaria italica* (SETIT).

[307] Соответственно, семена сорняков, восприимчивых к PPO, высевали в горшки размером 5×5 дюймов по квадранту, содержащим почвенную смесь Miracle-Gro (Scotts Miracle-Gro Company, Мэрисвилл, штат Огайо, США) и выращивали в камере выращивания Conviron с соответствующими условиями роста (температура 26/22 °С, фотопериод 16/8 ч, свет день/ночь и интенсивность света 300 мкмоль м⁻² с⁻¹, дополненная LED-лампами). Относительную влажность в камере роста поддерживали на уровне около 65%. Растения выращивали до стадии 2-4 листьев и прореживали до 5-8 растений на квадрант для каждого вида.

[308] Препараты составляли в 25% ацетоне, 1% маслянистого концентрата для защиты культур (COC-Agridex), 0,1% Tween-20 и 2,5% сульфате аммония (AMS). Каждым соединением обрабатывали те же самые три горшка. Обработку, состоящую из вышеуказанного состава, исключая активного соединения, применяли в качестве контроля обработки (ТС). Растения обрабатывали раствором тестируемого соединения в лабораторной камере распыления, оснащенной плоскоструйными форсунками 8003, откалиброванными на подачу 187-200 л/га⁻¹ при давлении 269 кПа. Растения помещали обратно в камеру роста и оценивали на % визуального поражения по сравнению с ТС через 7 дней после обработки (DAT). Данные, представленные в Таблице 3, указывают на процентный контроль, где 100% контроль указывает на полное подавление роста.

Таблица 3. Послевсходовая гербицидная активность выбранных соединений по настоящему изобретению через 7 дней после внесения соединения

Послевсходов. (100 ppm)

Соед. №	ECHCG	SETIT	KCHSC	AMARE
6	10%	8%	12%	100%
7	37%	28%	20%	100%
8	28%	23%	23%	100%
16	95%	43%	8%	33%
17	100%	100%	13%	88%
18	100%	100%	23%	100%
26	100%	100%	15%	100%

Пример 23. Тестирование довсходовой гербицидной активности соединений по настоящему изобретению.

[309] Выбранные соединения по настоящему изобретению скринировали при 200 PPM по отношению к *Amaranthus Retroflexus* (AMARE).

[310] Соответственно, семена сорняков, чувствительных к PPO, были посажены в горшки размером 5×5 дюймов по квадранту, содержащие специальную почвенную смесь (песчаный суглинок с 4,7% ОБ, рН 7,0) и покрыты тонким слоем той же почвы. Соединения составляли из 25% ацетона, 1% концентрата растительного масла (СОС-Agridex), 0,1% Tween-20 и 2,5% сульфата аммония (AMS). Каждым соединением обрабатывали те же самые три горшка. Обработку, состоящую из вышеуказанного состава, исключая активного соединения, применяли в качестве контроля обработки (ТС). Горшки обрабатывали раствором тестируемого соединения в лабораторной камере распыления, оснащенной плоскоструйными форсунками 8003, откалиброванными на подачу 187-200 л/га-1 при давлении 269 кПа. Соединение вносили в почву путем моделирования количества осадков, эквивалентного 0,2 мм, с использованием того же гусеничного опрыскивателя. Впоследствии горшки орошали снизу до тех пор, пока не оценивали процент ингибирования роста и прорастания. Горшки помещали обратно в камеру роста и оценивали процент ингибирования роста и прорастания по сравнению с ТС через 7 дней после обработки (DAT). Условия роста аналогичны условиям, упомянутым в послевсходовом анализе.

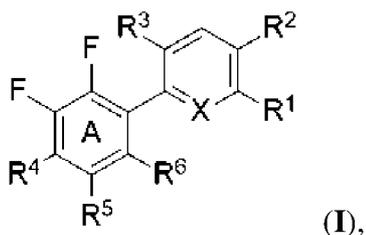
[311] Данные, представленные в Таблице 4, указывают на процентный контроль, где 100% контроль указывает на полное подавление роста и прорастания.

Таблица 4. Довсходовая гербицидная активность выбранных соединений по настоящему изобретению через 7 дней после внесения соединения

Соед. №	AMARE довсходов. (200 ppm)
16	100%
17	100%
18	100%
26	100%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его соль, где:

X представляет собой -CH или -N;

R^1 представляет собой $-SR^{1a}$ или $-S(O)_2R^{1b}$;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный фенилом, $C(O)OR^{1c}$, или $C(O)N(R^{1c})_2$;

каждый R^{1c} независимо представляет собой H, $CH_2CH_2OC(O)R^{1d}$, или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где необязательными заместителями являются C_{3-6} циклоалкил, $C(O)OC_{1-4}$ алкил, или до 3 атомов F, или два R^{1c} с промежуточным атомом азота образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное $C(O)OH$ или $C(O)OC_{1-4}$ алкилом;

R^{1d} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкенил;

R^{1b} представляет собой $CH_2C(O)C_{1-4}$ алкил или $N(R^{1e})R^{1f}$;

R^{1e} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкенил, C_{1-4} алкинил, $C(O)C_{1-2}$ алкил или OC_{1-4} алкил;

R^{1f} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $C(O)C(O)C_{1-4}$ алкил, $C(O)R^{1g}$, или $S(O)_2R^{1g}$, или R^{1e} и R^{1f} вместе с промежуточным атомом азота образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее до двух членов кольца C(O);

R^{1g} представляет собой C_{1-14} алкил, C_{1-4} алкенил, фенил, Het, $N(R^h)_2$, OC_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, или $CH_2(OCH_2CH_2)_4CH_3$, при этом каждая алкильная группа необязательно замещена максимум 3 атомами F, фенилом, C_{3-6} циклоалкилом, OH, OC_{1-4} алкилом, при этом каждая циклоалкильная группа необязательно замещена OH или OC_{1-4} алкилом, и при этом каждый фенил необязательно замещен максимум 3 атомами Cl или F, и при этом Het представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух членов кольца, выбранных из O, N, S или $S(O)_2$ и необязательно замещенных OH или OC_{1-4} алкилом;

каждый R^h независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, бензил или фенил;

каждый из R^2 и R^3 представляет собой Cl или F; и

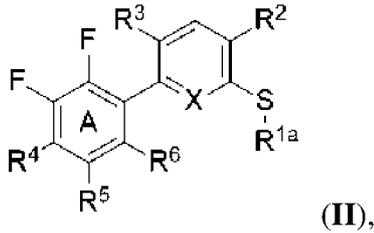
каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F или H, при этом Кольцо A содержит по меньшей мере 4 атома F.

2. Соединение по п. 1 или его соль, где R^1 представляет собой $-SR^{1a}$ и R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный фенилом, $C(O)OR^{1c}$, или $C(O)N(R^{1c})_2$.

3. Соединение по п. 1 или его соль, где R^1 представляет собой $-S(O)_2R^{1b}$ и R^{1b} представляет собой $CH_2C(O)C_{1-4}$ алкил.

4. Соединение по п. 1 или его соль, где R^1 представляет собой $-S(O)_2R^{1b}$ и R^{1b} представляет собой $N(R^{1e})R^{1f}$.

5. Соединение по п. 1, имеющее формулу (II):



или его соль.

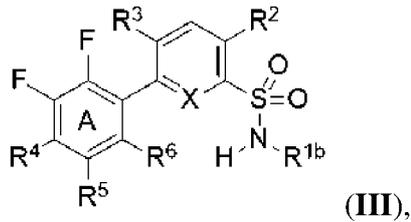
6. Соединение по п. 5 или его соль, где каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F.

7. Соединение по п. 5 или его соль, где каждый из R^4 и R^6 представляет собой F.

8. Соединение по п. 5 или его соль, где каждый из R^4 и R^5 представляет собой F.

9. Соединение по п. 5 или его соль, где R^{1a} представляет собой $-CH(CH_3)CONHCH_2CH_2CO_2C_{1-4}$ алкил.

10. Соединение по п. 1, имеющее формулу (III):



или его соль.

11. Соединение по п. 10 или его соль, где каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой F.

12. Соединение по п. 10 или его соль, где каждый из R^4 и R^6 представляет собой F.

13. Соединение по п. 10 или его соль, где каждый из R^4 и R^5 представляет собой F.

14. Соединение по п. 10 или его соль, где R^{1g} представляет собой $C(O)C_{1-6}$ алкил, $C(O)C_{3-6}$ циклоалкил, $C(O)OC_{1-6}$ алкил или $C(O)OC_{3-6}$ циклоалкил.

15. Соединение по п. 1 или его соль, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из соединений, перечисленных в Таблице 1, или их солей.

16. Сельскохозяйственная композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15 или его соль и по меньшей мере один дополнительный компонент, который служит носителем.

17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что по меньшей мере один дополнительный компонент представляет собой поверхностно-активное вещество или разбавитель.

18. Композиция по п. 16 или п. 17, отличающаяся тем, что представляет собой гербицидную композицию.

19. Способ подавления нежелательной растительности, включающий приведение указанной растительности или ее среды обитания в контакт с гербицидно эффективным

количеством соединения по любому из пп. 1-15, его соли или композиции по любому из пп. 16-18.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что нежелательная растительность включает сорняки.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что нежелательная растительность включает сорняки, устойчивые к ингибиторам протопорфириноген IX оксидазы (PPO).

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что устойчивые к ингибиторам PPO сорняки имеют мутацию dG210.

23. Способ по любому из пп. 19-22, отличающийся тем, что соединение или композицию применяют с нормой внесения от 1 до 100 г на 10 000 м².

24. Способ по любому из пп. 19-23, отличающийся тем, что приведение в контакт нежелательной растительности или ее среды обитания с соединением или композицией приводит к послевсходовому подавлению нежелательной растительности.

25. Способ по любому из пп. 19-24, отличающийся тем, что приведение в контакт нежелательной растительности или ее среды обитания с соединением или композицией приводит к довсходовому подавлению нежелательной растительности.

26. Способ по любому из пп. 19-25, отличающийся тем, что нежелательная растительность подавляется по меньшей мере на 60%.

По доверенности