



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122200

(13) C2

(51) МПК

C07D 409/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21) Номер заявки:** а 2016 08339**(22) Дата подання заявки:** 29.12.2014**(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності:** 13.10.2020**(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції:** 61/922,582,
61/922,572**(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції:** 31.12.2013,
31.12.2013**(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку:** US,
US**(41) Публікація відомостей
про заявку:** 26.09.2016, Бюл. № 18**(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію:** 12.10.2020, Бюл. № 19**(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ** PCT/US2014/072566,
29.12.2014**(72) Винахідник(и):**

Чой Накєн (US),

Росс ДжР. Рональд (US)

(73) Володілець (володільці):

АДАМА МАХТЕШІМ ЛТД.,

P.O. Box 60, 84100 Beer Sheva, Israel (IL)

(74) Представник:Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр.
№184**(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:**

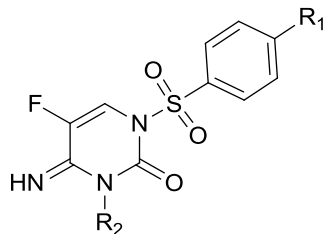
US 2011263627 A1, 27.10.2011

US 2011034493 A1, 10.02.2011

WO 2013/025795 A, 21.02.2013

Synthesis of cytosine derivatives and study of
their alkylation under mild conditions / Dilip
Birari et al. // Organic preparations and
procedures international: the new journal for
organic synthesis. – 2009. – Vol. 41. - № 6. –
P. 515-532**(54) 5-ФТОР-4-ІМІНО-3-(АЛКІЛ/ЗАМІЩЕНИЙ АЛКІЛ)-1-(АРИЛСУЛЬФОНІЛ)-3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-2(1H)-ОН І СПОСОБИ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ****(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки 5-фтор-4-іміно-3-(алкіл/заміщений алкіл)-1-(арилсульфоніл)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, його одержання, що може включати використання карбонату лужного металу й алкілувального засобу, а також її застосування



III

UA 122200 C2

Перехресне посилання на споріднені заявки

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет попередніх заявок на патент США з реєстраційними номерами 61/922582 і 61/922572, кожна з яких подана 31 грудня 2013 року, розкриття кожної з яких у явній формі включено у даний документ за допомогою посилання.

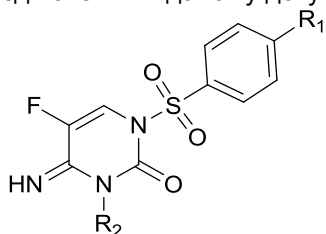
5 Галузь винаходу

[0002] У даному документі пропонується 5-фтор-4-іміно-3-(алкіл/заміщений алкіл)-1-(арилсульфоніл)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он і способи його одержання.

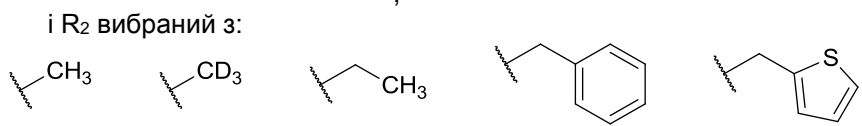
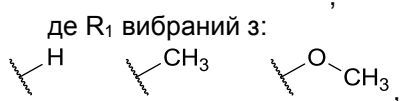
Рівень техніки та короткий опис винаходу

10 [0003] У заявці на патент США з реєстраційним номером 13/090616, опублікованій у США під номером 2011/0263627, описано *inter alia* конкретні N3-заміщені-N1-сульфоніл-5-фторпіримідинонові сполуки та їх застосування як фунгіцидів. Розкриття заявки у явній формі включено у даний документ за допомогою посилання. У даному патенті описано різні шляхи утворення N3-заміщених-N1-сульфоніл-5-фторпіримідинонових сполук. Переважним може бути створення більш прямих й ефективних способів одержання, виділення й очищення N3-заміщених-N1-сульфоніл-5-фторпіримідинонових фунгіцидів і споріднених сполук, наприклад, за допомогою застосування реагентів і/або хімічних проміжних засобів і методик виділення й очищення, які забезпечують поліпшену ефективність відносно часу та витрат.

15 [0004] У даному документі пропонується 5-фтор-4-іміно-3-(алкіл/заміщений алкіл)-1-(арилсульфоніл)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он і способи його одержання. В одному варіанті здійснення в даному документі передбачено спосіб одержання сполук формули III,



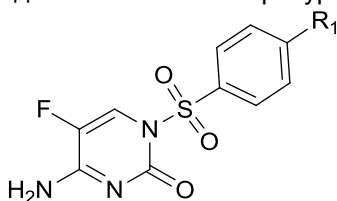
III



25

що включає приведення в контакт сполук формули II з основою, такою як карбонат лужного металу, наприклад карбонат натрію, калію, цезію і літію (відповідно Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ і Li₂CO₃) або алкоксидом лужного металу, наприклад трет-бутоксидом калію (KO^tBu), і алкілувальним засобом, таким як алкілгалогенід формули R₂-X, де R₂ є таким, як визначено вище, і X являє собою галоген, наприклад йод, бром і хлор, у полярному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), диметилацетамід (DMA), N-метилпіролідон (NMP), ацетонітрил (CH₃CN) тощо, у концентраціях від приблизно 0,1-молярної (M) до приблизно 3 M. У деяких варіантах здійснення молярне відношення сполук формули II до основи становить від приблизно 3:1 до приблизно 1:1, і молярне відношення сполук формули II до алкілувального засобу становить від приблизно 1:1 до приблизно 3:1. В інших варіантах здійснення застосовують молярні відношення сполук формули II до основи і сполук формули II до алкілувального засобу відповідно від приблизно 2:1 до 1:3. У деяких варіантах здійснення реакції здійснюють за температур від -78°C до 90°C, а в інших варіантах здійснення реакції здійснюють за температур від 22°C до 60°C.

40



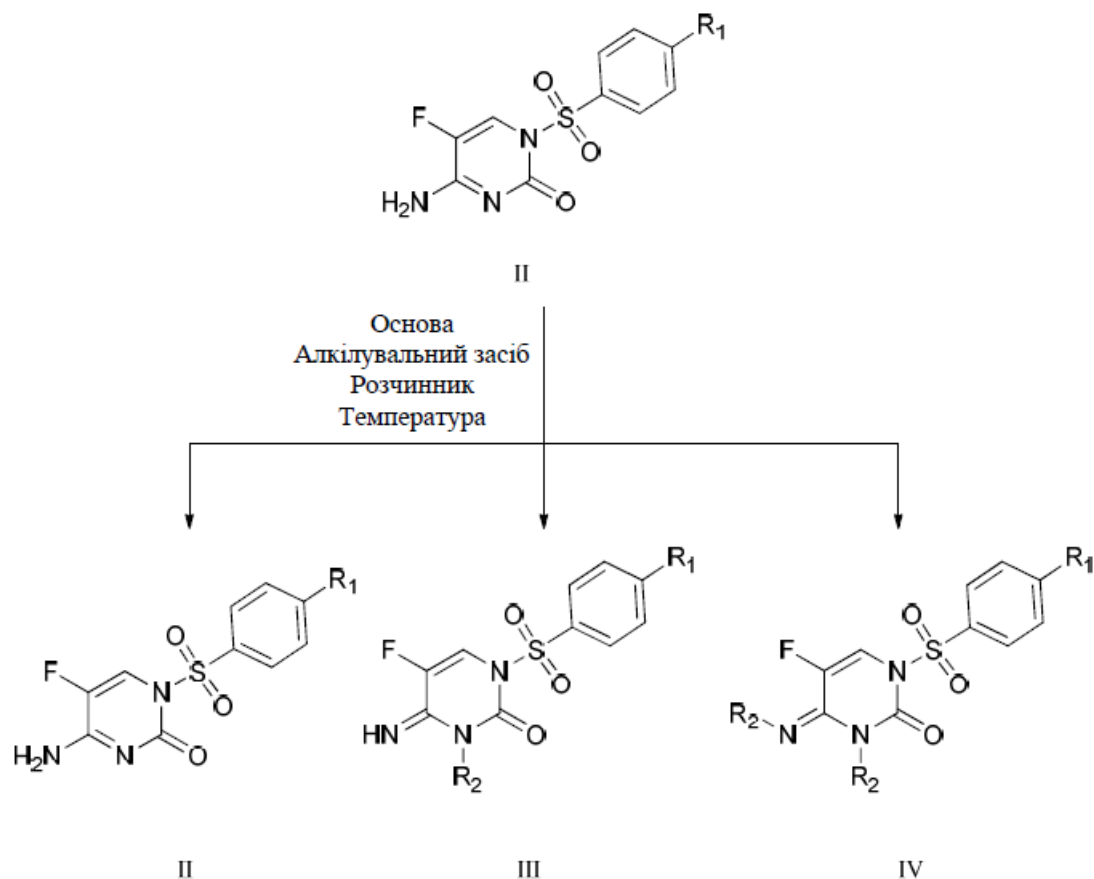
II

[0005] Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що управління параметрами реакції,

описаними вище, може забезпечити утворення сумішей продуктів, що містять сполуки формул II, III і IV, як показано на схемі 1, де відношення утворених сполук формул II, III і IV, становлять від приблизно 0:2:1 до приблизно 1:2:0. У деяких варіантах здійснення переважними є композиції, що містять суміші сполук формул II і III, оскільки виділення й очищення можна

5 забезпечити шляхом осадження і перекристалізації, а проміжні сполуки формули II можуть бути відновлені та повторно використані. Проте, композиції, що містять суміші сполук формул III і IV, потребують розділення за допомогою хроматографії з одержанням продукту формули III разом з небажаним діалкілованим побічним продуктом формули IV.

Схема 1



10

[0006] В іншому варіанті здійснення необхідну неочищену композицію, тобто суміші сполук формули II і сполук формули III, де R1 являє собою метокси (OCH3), і R2 являє собою метил (CH3), одержують шляхом приведення в контакт сполуки формули II з Li2CO3 і метилйодидом (CH3I) у DMF (1,0 M) у молярному відношенні приблизно 1:0,6:3 за 45(С. Після завершення, розбавлення неочищеної композиції полярним апротонним розчинником, таким як CH3CN, де відношення CH3CN:DMF становить від приблизно 2:1 до приблизно 1:2, потім водним розчином тіосульфату натрію (Na2S2O3) з рН від приблизно 8 до приблизно 10,5, де співвідношення 2,5 ваг. % водного Na2S2O3:DMF становить від приблизно 1:2 до приблизно 3:1, забезпечує

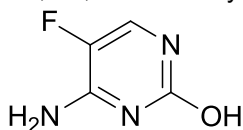
15 одержання осаду, який можна відділити за допомогою фільтрування. В одному варіанті здійснення відношення CH3CN:DMF становить приблизно 1:2, і відношення 2,5 % водного Na2S2O3:DMF становить приблизно 1:1, і одержану в результаті тверду речовину додатково очищують за допомогою кристалізації/осадження з нагрітого (приблизно 30(С–40(С) розчину твердої речовини у розчині полярного апротонного розчинника, такого як CH3CN, шляхом

20 додавання води (H2O), де відношення H2O:CH3CN становить від приблизно 1:2 до приблизно 3:1, з одержанням очищеної сполуки формули III, і в іншому варіанті здійснення відношення H2O:CH3CN для забезпечення осадження чистої сполуки формули III становить приблизно 2:1.

[0007] В іншому варіанті здійснення сполуки формули II можна одержати шляхом приведення в контакт сполук формули I з біс-N, О-триметилсилілацетамідом (BSA) за підвищеної температури, такої як 70(С, протягом періоду приблизно 1 година (г.), з подальшим охолодженням і приведенням в контакт розчину, що містить захищений піримідинол, із

30

заміщеним бензолсульфонілхлоридом, який описано загальною формулою $R1-PhSO_2Cl$, де $R1$ є таким, як визначено вище, за приблизно 20(C–25(C. У деяких варіантах здійснення молярне відношення сполуки формули I до BSA і сульфонілхлориду становить відповідно приблизно 1:3:1,1, і в іншому варіанті здійснення зниження молярного відношення реагентів до приблизно 1:1,1:1,1 забезпечує поліпшені рівні виходу.



I

[0008] Термін "алкіл" стосується розгалуженого, нерозгалуженого або насиченого циклічного вуглецевого ланцюга, включаючи без обмеження метил, етил, пропіл, бутіл, ізопропіл, ізобутіл, третинний бутіл, пентил, гексил, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил тощо.

[0009] Термін "алкеніл" стосується розгалуженого, нерозгалуженого або циклічного вуглецевого ланцюга, що містить один або більше подвійних зв'язків, включаючи без обмеження етеніл, пропеніл, бутеніл, ізопропеніл, ізобутеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл тощо.

[0010] Термін "арил" стосується будь-якого ароматичного, моно- або біциклічного радикала, що містить гетероатоми.

[0011] Термін "гетероцикл" стосується будь-якого ароматичного або неароматичного кільця, моно- або біциклічного, що містить один або більше гетероатомів.

[0012] Термін "алокси" стосується $-OR$ -замісника.

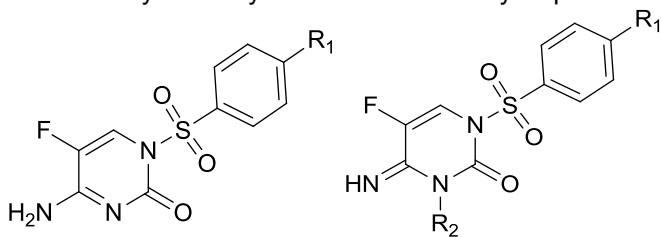
[0013] Термін "галоген" або "галогено" стосується одного або більше атомів галогену, визначених як F, Cl, Br і I.

[0014] Термін "галогеналкіл" стосується алкілу, який є заміщеним Cl, F, I або Br або будь-якою їх комбінацією.

[0015] По всьому розкритті посилання на сполуки формул I, II, III і IV слід розуміти як такі, що також включають оптичні ізомери та солі. Ілюстративні солі можуть включати гідрохлорид, гідробромід, гідройодид тощо. Крім того, сполуки формул I, II, III і IV можуть включати таутомерні форми.

[0016] Конкретні сполуки, розкриті у даному документі, можуть існувати у вигляді одного або більше ізомерів. Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що один ізомер може бути більш активним, ніж інші. Структури, розкриті у даному розкритті, наведені лише в одній геометричній формі для чіткості, але призначені для представлення всіх геометричних і таутомерних форм молекули.

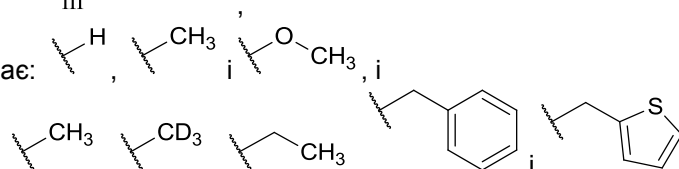
[0017] В одному ілюстративному варіанті здійснення пропонується спосіб одержання сполуки формули III. Спосіб включає приведення в контакт сполуки формули II з карбонатом лужного металу й алкілувальним засобом і утворення сполуки формули III,



II

III

де $R1$ вибраний із групи, що включає:



$R2$ вибраний із групи, що включає:

[0018] У більш конкретному варіанті здійснення стадію приведення в контакт здійснюють за температури від 22(C до 60(C.

[0019] В іншому більш конкретному варіанті здійснення будь-якого з вищенаведених варіантів здійснення стадію приведення в контакт додатково включає застосування розчинника, вибраного із групи, що включає DMF, DMSO, DMA, NMP і CH_3CN .

[0020] В іншому більш конкретному варіанті здійснення будь-якого з вищенаведених варіантів здійснення карбонат лужного металу вибраний із групи, що включає Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 і Li_2CO_3 .

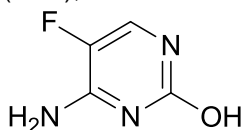
5 [0021] В іншому більш конкретному варіанті здійснення будь-якого з вищенаведених варіантів здійснення алкілувальний засіб вибраний із групи, що включає алкілгалогеніди та бензилгалогеніди. У ще більш конкретному варіанті здійснення алкілгалогенід і бензилгалогенід вибрані з метилйодиду (CH_3I), етилйодиду ($\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$) і бензилброміду (BnBr).

10 [0022] В іншому більш конкретному варіанті здійснення будь-якого з вищенаведених варіантів здійснення основа-карбонат лужного металу являє собою Cs_2CO_3 , і розчинник являє собою DMF.

15 [0023] В іншому більш конкретному варіанті здійснення будь-якого з вищенаведених варіантів здійснення молярне відношення сполуки II до основи-карбонату лужного металу становить від приблизно 3:1 до приблизно 1:1, і молярне відношення сполуки II до алкілувального засобу становить від приблизно 1:1 до приблизно 3:1. У ще більш конкретному варіанті здійснення молярне відношення сполуки II до основи-карбонату лужного металу становить приблизно 2:1, молярне відношення сполуки II до алкілувального засобу становить 1:3.

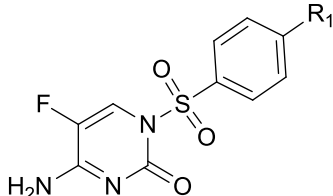
20 [0024] В іншому більш конкретному варіанті здійснення будь-якого з вищенаведених варіантів здійснення спосіб додатково включає стадію розбавлення реакційної суміші після завершення реакції за допомогою CH_3CN і 2,5 % водного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. У ще більш конкретному варіанті здійснення відношення DMF до CH_3CN становить від приблизно 1:1 до приблизно 3:1, і відношення DMF до 2,5 % водного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ становить від приблизно 1:2 до приблизно 2:1. У ще більш конкретному варіанті здійснення відношення DMF до CH_3CN становить приблизно 2:1, і відношення DMF до 2,5 % водного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ становить приблизно 1:1.

25 [0025] В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб одержання сполуки формули II. Спосіб включає приведення в контакт сполуки формули I з біс-N, О-триметилсилілацетамідом (BSA),



I

і утворення сполуки формули II,



II

30 де молярне відношення сполуки I до біс-N, О-триметилсилілацетаміду (BSA) становить 1:1,1, і стадію приведення в контакт здійснюють за температури від приблизно 22°C до приблизно 70°C.

35 [0026] У більш конкретному варіанті здійснення стадія приведення в контакт додатково включає приведення в контакт сполуки I з CH_3CN .

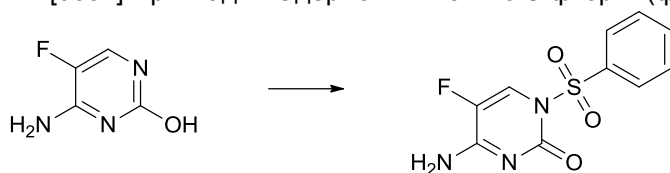
[0027] В іншому більш конкретному варіанті здійснення будь-якого з вищенаведених варіантів здійснення спосіб включає приведення в контакт обробленої за допомогою BSA реакційної суміші з арилсульфонілхлоридом.

40 [0028] В іншому більш конкретному варіанті здійснення будь-якого з вищенаведених варіантів здійснення молярне відношення сполуки I до арилсульфонілхлориду становить від приблизно 1:2 до приблизно 2:1. У ще більш конкретному варіанті здійснення молярне відношення сполуки I до арилсульфонілхлориду становить 1:1,1.

45 [0029] Варіанти здійснення, описані вище, потрібно розглядати лише як ілюстративні, і фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміло або вони будуть мати можливість встановити з використанням загальноприйнятих експериментів і не більше численні еквіваленти конкретних сполук, матеріалів і процедур. Всі такі еквіваленти вважаються такими, що входять в обсяг даного винаходу й охоплюються доданою формулою винаходу.

Докладний опис винаходу
 [0030] 5-Фтор-4-іміно-3-(алкіл/заміщений алкіл)-1-(арилсульфоніл)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он наведений у прикладах 1–2.

[0031] Приклад 1. Одержання 4-аміно-5-фтор-1-(фенілсульфоніл)піримідин-2(1H)-ону (1)

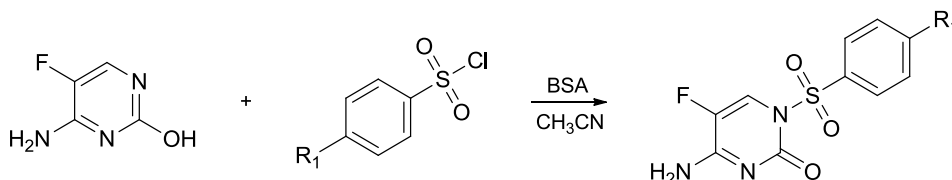


5

[0032] До сухої круглодонної колби об'ємом 500 мілілітрів, (мл), обладнаної механічною мішалкою, вхідним отвором для азоту, краплинною лійкою, термометром і зворотним холодильником, додавали 5-фторцитозин (20,0 грамів (г), 155 мілімолів (ммолів)) і CH₃CN (100 мл). До одержаної в результаті суміші однією порцією додавали BSA (34,7 г, 170 ммолів) і реакційну суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом 30 хвилин (хв.). Одержаний в результаті гомогенний розчин охолоджували до 5 °C за допомогою льодяної бані та обробляли по краплях бензолсульфонілхлоридом. Реакційну суміш перемішували за температури 0 °C–5 °C протягом 1 год., а потім протягом ночі – за кімнатної температури. Одержану в результаті блідо-жовту суспензію виливали в холодну H₂O (1,5 літра (л)) та інтенсивно перемішували протягом 1 год. Одержану в результаті тверду речовину збирали за допомогою вакуумної фільтрації, промивали за допомогою H₂O і висушували під вакуумом протягом ночі за температури 40 °C з одержанням 4-аміно-5-фтор-1-(фенілсульфоніл)піримідин-2(1H)-ону (29,9 г, 72 %) у вигляді порошкоподібної білої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,35–8,26 (m, 2H), 8,07–7,98 (m, 2H), 7,84–7,74 (m, 1H), 7,72–7,61 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -163,46; ESIMS маса/заряд 270 ([M+H]⁺).

[0033] Наступні сполуки 1–3 у таблиці 1а одержували згідно з реакцією, наведеною на схемі 1, і процедурами, описаними у прикладі 1. Характеристичні дані для сполук 1–3 наведені у таблиці 1b.

Схема 1



25

Таблиця 1а

Номер сполуки	R ₁	Зовнішній вигляд	Вихід (%)
1	H	Порошкоподібна біла тверда речовина	72
2	CH ₃	Порошкоподібна біла тверда речовина	61
3	OCH ₃	Порошкоподібна біла тверда речовина	57

Таблиця 1b

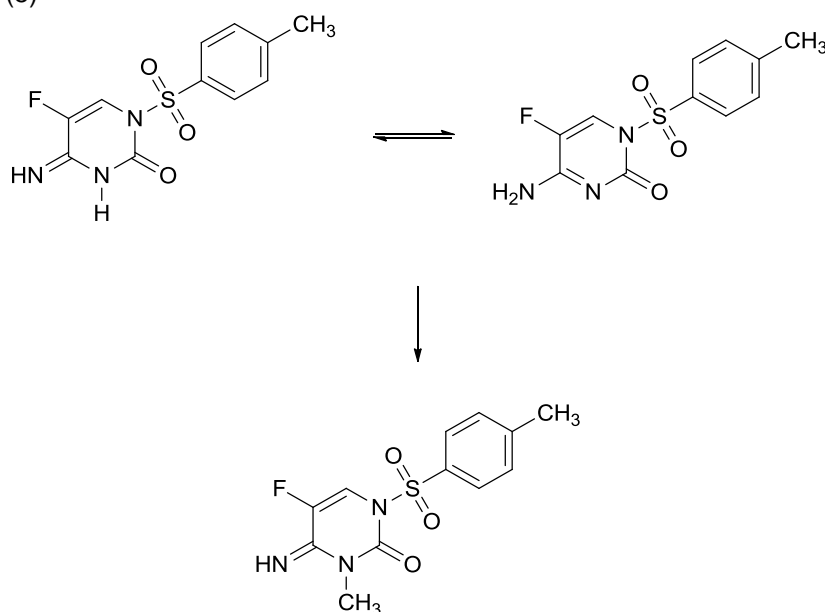
Номер сполуки	Мас-спектр	^1H ЯМР (δ) ^a	^{13}C ЯМР або ^{19}F ЯМР (δ) ^{b, c}
1	ESIMS маса/заряд 270 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,35–8,26 (m, 2H), 8,07–7,98 (m, 2H), 7,84–7,74 (m, 1H), 7,72–7,61 (m, 2H)	^{19}F ЯМР (DMSO-d_6) δ -163,46
2	ESIMS маса/заряд 284 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,40–8,16 (m, 2H), 8,05–7,76 (m, 2H), 7,66–7,36 (m, 2H), 2,41 (s, 3H)	^{19}F ЯМР (DMSO-d_6) δ -163,62
3	ESIMS маса/заряд 300 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,10–7,91 (m, 2H), 7,73 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,11–6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (d, $J=0,6$ Гц, 3H)	^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -158,58

^a Всі ^1H ЯМР-дані вимірювали при 400 МГц, якщо не зазначено інше.

^b Всі ^{13}C ЯМР-дані вимірювали при 101 МГц, якщо не зазначено інше.

^c Всі ^{19}F ЯМР-дані вимірювали при 376 МГц, якщо не зазначено інше.

(5) [0034] Приклад 2. Одержання 5-фтор-4-іміно-3-метил-1-тозил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону



5

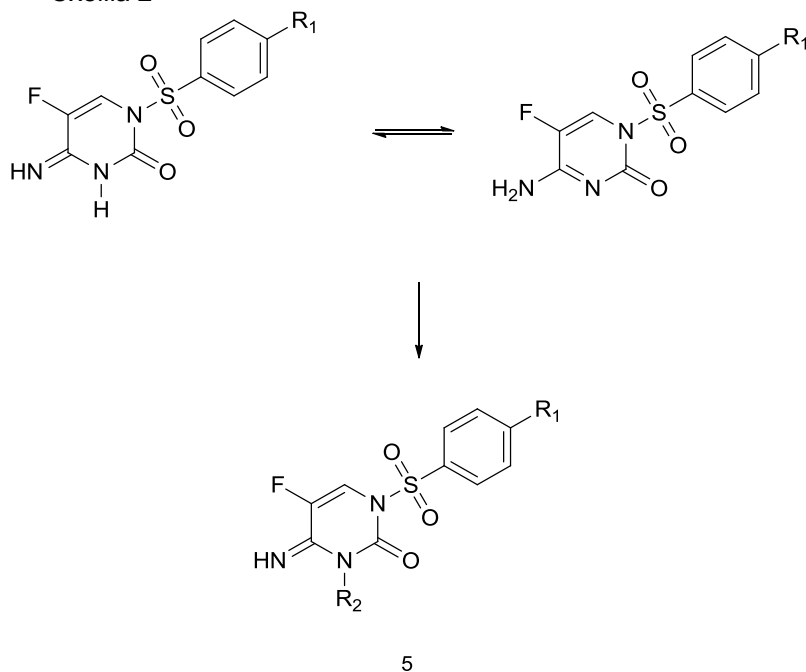
5

[0035] До суміші 4-аміно-5-фтор-1-тозилпіримідин-2(1H)-ону (5,66 г, 20 ммолів) і Li_2CO_3 (0,880 г, 12,0 ммолів) у DMF (20 мл) додавали CH_3I (8,52 г, 60,0 ммолів) й одержану в результаті суміш нагрівали до 40(С і перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою CH_3CN (10 мл) й обробляли за допомогою 2,5 % водного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл). Одержану в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. і тверді речовини збирали за допомогою фільтрації. Осад на фільтрі промивали водним CH_3CN (10 % CH_3CN в H_2O) і висушували на повітрі протягом 2 год. Осад розчиняли в CH_3CN (15 мл) за температури 40(С і розчин обробляли за допомогою H_2O (30 мл). Одержану в результаті суспензію охолоджували до кімнатної температури, перемішували протягом 2,5 год. і фільтрували. Осад на фільтрі знову промивали 10 % водним CH_3CN , а потім висушували під вакуумом за температури 50(С з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2,70 г, 45 %) у вигляді білої твердої речовини: mp 156–158(С; ^1H ЯМР (400

МГц, DMSO-d6) δ 8,54 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=6,0, 0,6 Гц, 1H), 7,95–7,89 (m, 2H), 7,53–7,45 (m, 2H), 3,12 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d6) -157,86 (s); ESIMS маса/заряд 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 [0036] Наступні сполуки 4–6 у таблиці 2a одержували згідно з реакцією, наведеною на схемі 2, і процедурами, описаними у прикладі 2. Характеристичні дані для сполук 4–6 наведені у таблиці 2b.

Схема 2



Таблиця 2a

Номер сполуки	R ₁	R ₂	Зовнішній вигляд	Вихід (%)
4	H	CH ₃	Біла речовина тверда	64
5	CH ₃	CH ₃	Біла речовина тверда	45
6	OCH ₃	CH ₃	Біла речовина тверда	62

Таблиця 2b

Номер сполуки	Мас-спектр	^1H ЯМР (δ) ^a	^{13}C ЯМР або ^{19}F ЯМР (δ) ^{b, c}
4	ESIMS маса/заряд 284 ([M+H] ⁺)	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,14–8,02 (m, 2H), 7,88–7,67 (m, 3H), 7,67–7,50 (m, 2H), 3,31 (d, J=0,7 Гц, 3H)	^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -158,05
5	ESIMS маса/заряд 298 ([M+H] ⁺)	^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=6,0, 0,6 Гц, 1H), 7,95–7,89 (m, 2H), 7,53–7,45 (m, 2H), 3,12 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H)	^{19}F ЯМР (DMSO-d_6) δ 157,86 (s)
6	ESIMS маса/заряд 314 ([M+H] ⁺)	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,10–7,91 (m, 2H), 7,73 (d, J=5,4 Гц, 2H), 7,11–6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (d, J=0,6 Гц, 3H)	^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -158,58

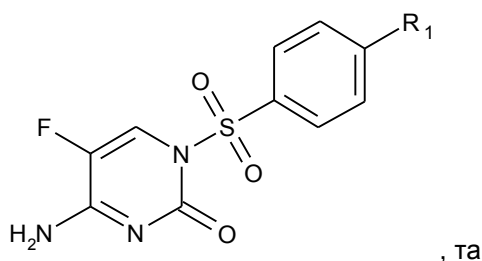
^a Всі ^1H ЯМР-дані вимірювали при 400 МГц, якщо не зазначено інше.

^b Всі ^{13}C ЯМР-дані вимірювали при 101 МГц, якщо не зазначено інше.

^c Всі ^{19}F ЯМР-дані вимірювали при 376 МГц, якщо не зазначено інше.

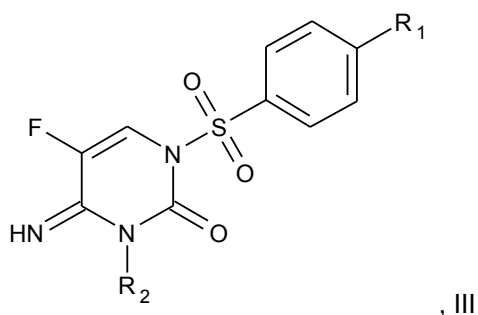
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сполук формули III, який включає стадії:
приведення в контакт сполуки формули II з карбонатом лужного металу й алкілувальним засобом,



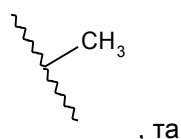
10

утворення сполуки формули III:

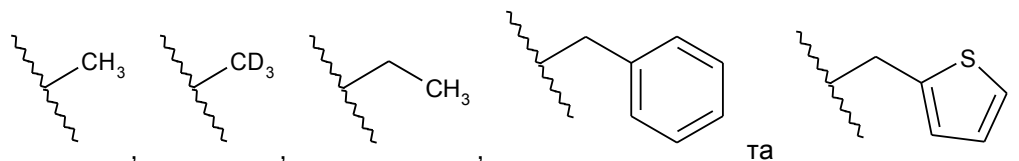


15

де R₁ являє собою:



R₂ вибраний із групи, що складається з:



5

при цьому молярне відношення сполуки формули II до карбонату лужного металу становить від приблизно 3:1 до приблизно 1:1.

2. Спосіб за п. 1, де:

a) стадію приведення в контакт здійснюють за температури від 22 до 60 °C;

10 b) стадія приведення в контакт додатково включає розчинник, вибраний із групи, яка складається з: DMF, DMSO, DMA, NMP і CH₃CN;

c) карбонат лужного металу вибраний із групи, яка складається з: Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ і Li₂CO₃; та/або

15 d) алкілувальний засіб вибраний із групи, яка складається з алкілгалогенідів та бензилгалогенідів.

3. Спосіб за п. 2, де:

a) алкілгалогеніди та бензилгалогеніди вибрані з групи, яка складається з метилйодиду, етилийодиду і бензилброміду; та/або

b) карбонат лужного металу являє собою Cs₂CO₃, а розчинник являє собою DMF.

20 4. Спосіб за п. 1 або п. 2, де карбонат лужного металу являє собою Li₂CO₃.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, де молярне відношення сполуки формули II до алкілувального засобу становить від приблизно 1:1 до приблизно 1:3.

25 6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, де молярне відношення сполуки формули II до карбонату лужного металу становить приблизно 2:1, а молярне відношення сполуки формули II до алкілувального засобу становить приблизно 1:3.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який додатково включає стадію розведення реакційної суміші після завершення реакції за допомогою CH₃CN і 2,5 % водного Na₂S₂O₃.

8. Спосіб за п. 7, де:

30 a) відношення DMF до CH₃CN становить від приблизно 1:1 до приблизно 3:1, а відношення DMF до 2,5 % водного Na₂S₂O₃ становить від приблизно 1:2 до приблизно 2:1; або

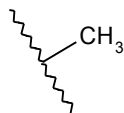
b) відношення DMF до CH₃CN становить приблизно 2:1, а відношення DMF до 2,5 % водного Na₂S₂O₃ становить приблизно 1:1.

9. Спосіб за п. 1, де:

35 a) карбонат лужного металу являє собою карбонат літію, де молярне відношення сполуки формули II до карбонату лужного металу становить приблизно 2:1;

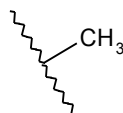
b) алкілувальний засіб являє собою метилйодид, де молярне відношення сполуки формули II до алкілувального засобу становить приблизно 1:3;

c) стадія приведення в контакт додатково включає розчинник, де розчинник являє собою DMF; та



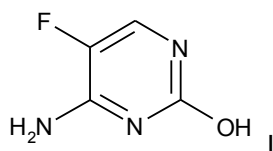
40 d) R₂ являє собою .

10. Спосіб за п. 1 або п. 9, де молярне відношення сполуки формули II до карбонату лужного металу становить 5:3.

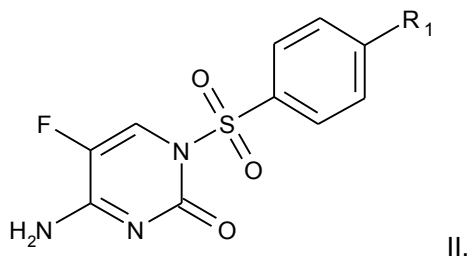


11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, де R₂ являє собою .

45 12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, де сполуку формули II одержують за допомогою стадій: приведення в контакт сполуки формули I:



з біс-*N,O*-триметилсилілацетамідом і утворення сполуки формули II:



13. Спосіб за п. 12, де:

а) молярне відношення сполуки формули I до біс-*N,O*-триметилсилілацетаміду становить 1:1,1; та/або

б) стадію приведення в контакт здійснюють за температури від приблизно 22 до приблизно 70 °C.

14. Спосіб за п. 12 або п. 13, де:

а) стадія приведення в контакт додатково включає приведення сполуки формули I в контакт з CH₃CN; та/або

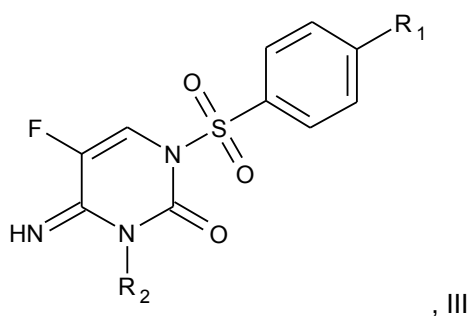
б) реакційну суміш, оброблену біс-*N,O*-триметилсилілацетамідом, приводять у контакт із арилсульфонілхлоридом.

15. Спосіб за п. 14, де

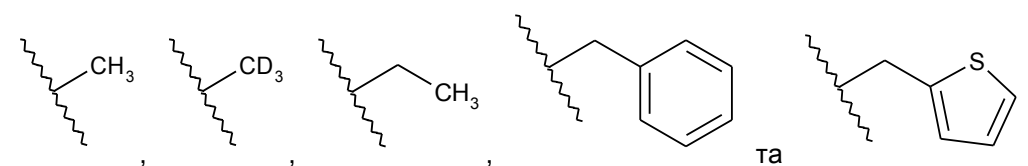
а) молярне відношення сполуки формули I до арилсульфонілхлориду становить від приблизно 1:2 до приблизно 2:1; або

б) молярне відношення сполуки формули I до арилсульфонілхлориду становить приблизно 1:1,1.

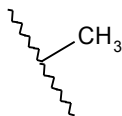
16. Сполука формули III:



де R₁ являє собою ; та R₂ вибраний із групи, яка складається з:



або її сіль.



17. Сполука за п. 16, де R_2 являє собою .
18. Композиція, яка містить сполуку за п. 16 або п. 17 та прийнятний для рослин матеріал-носії.
19. Спосіб контролю або попередження ураження грибами рослини, який включає застосування фунгіцидно ефективної кількості (i) щонайменше однієї зі сполук за п. 16 або п. 17 або (ii)
- 5 композиції за п. 18 щодо щонайменше одного з рослини, ділянки, суміжної з рослиною, ґрунту, призначеного для підтримання росту рослини, кореня рослини, листя рослини та насінини, призначеної для одержання рослини, для контролю або попередження, таким чином, ураження грибами рослини.
20. Спосіб за п. 19, де патогенний гриб вибраний із парші яблуні (*Venturia inaequalis*),
- 10 плямистості листя пшениці (*Septoria tritici*), плямистості листя цукрового буряка (*Cercospora beticola*), плямистості листя арахісу (*Cercospora arachidicola*) та чорної сигатоки (*Mycosphaerella fijiensis*).
21. Застосування (i) сполуки за п. 16 або п. 17 або її солі, або (ii) композиції за п. 18 у попередженні або контролі ураження грибами рослини.
- 15 22. Застосування щонайменше однієї сполуки за п. 16 або п. 17 або її солі для виготовлення фунгіцидної композиції для контролю або попередження ураження грибами рослини.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601