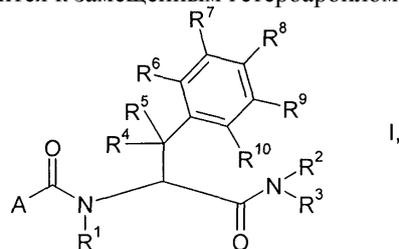
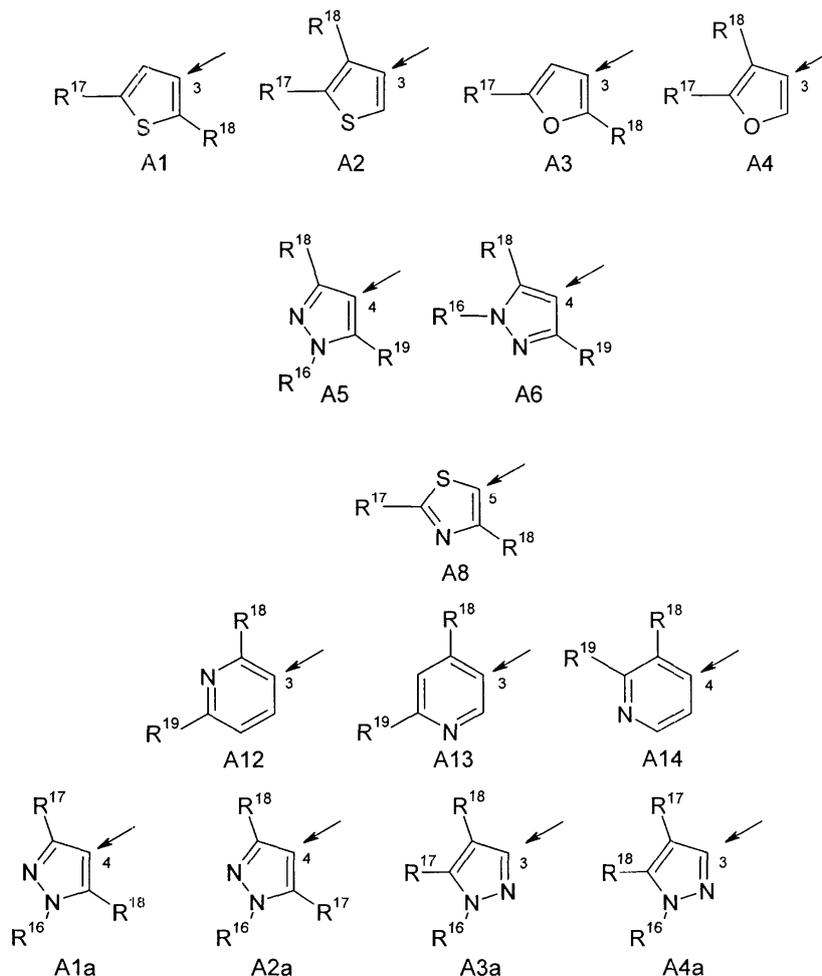


Настоящее изобретение относится к замещенным гетероароилом фенилаланин-амидам формулы I



в которой заместители имеют следующее значение:

A означает C-присоединенный 5- или 6-членный гетероароил, выбранный из групп A1-A6, A8, A12-A14, а также A1a-A4a



причем стрелка показывает место присоединения и R<sup>16</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил,  
R<sup>17</sup> означает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, R<sup>18</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил;

и R<sup>19</sup> означает водород;

R<sup>16a</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>17a</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)амино; и

R<sup>18a</sup> означает галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> означает водород;

R<sup>3</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>4</sup> означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, OR<sup>11</sup> или NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> означает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> означает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> означают водород, галоген;

R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> означает водород, формил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламинокарбонил, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)аминокарбонил,

причем названные алкильные остатки могут быть замещены от одной до трех C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупп;

фениламинокарбонил, фенилсульфониламинокарбонил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-N-[(фенил)аминокарбонил, морфолиниламинокарбонил,

причем фенильный остаток может быть частично или полностью галогенирован и/или может быть замещен от одной до трех цианогрупп; или SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>14</sup> означает фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>15</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

а также к их применимым в сельском хозяйстве солям.

Кроме того, изобретение относится к способу и к промежуточным продуктам для получения соединений формулы I, к средствам, содержащим эти соединения, а также к применению этих соединений и содержащих их средств для борьбы с вредоносными растениями.

Из литературных источников, например, из WO 03/066576, известны фенилаланин-амиды, которые замещены бензоильным остатком.

В международных заявках WO 01/55146, WO 02/06995 и WO 02/40469 описываются, среди прочего, гетероциклические карбонил-замещенные фенилаланин-амиды с фармацевтической активностью.

Гербицидные свойства известных до сих пор соединений, соответственно, переносимость культурными растениями могут удовлетворять только условно. В основу настоящего изобретения поэтому положена задача разработки новых, в особенности гербицидно активных соединений с улучшенными свойствами.

В соответствие с этим были разработаны гетероарил-замещенные фенилаланин-амиды формулы I, а также их гербицидная активность.

Далее были разработаны гербицидные средства, которые содержат соединения I и имеют очень хорошее гербицидное действие. Кроме того, был разработан способ получения этих средств и способ борьбы с нежелательными растениями соединениями I.

Соединения формулы I содержат в зависимости от вида замещения два или несколько центров хиральности и имеются в качестве энантиомеров или смесей диастереомеров. Объектом изобретения являются как чистые энантиомеры или диастереомеры, так и их смеси.

Соединения формулы I могут иметься также и в форме своих применимых в сельском хозяйстве солей, причем вид соли, как правило, не играет роли. В общем пригодны соли тех катионов или кислотно-аддитивные соли тех кислот, катионы, соответственно, анионы которых не оказывают негативного влияния на гербицидную активность соединений I.

В особенности пригодны в качестве катионов ионы щелочных металлов, предпочтительно, натрия, лития и калия, щелочно-земельных металлов, предпочтительно, кальция и магния, и переходных металлов, предпочтительно, марганца, меди, цинка и железа, а также аммония, причем здесь, по желанию, один до четырех атомов водорода могут быть заменены C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, фенилом или бензилом, предпочтительно, аммоний, диметиламмоний, диизопропиламмоний, тетраметиламмоний, тетрабутиламмоний, 2-(2-гидрокси-эт-1-окси)эт-1-иламмоний, ди-(2-гидрокси-эт-1-ил)амоний, триметилбензиламмоний, далее ионы фосфония, ионы сульфония, предпочтительно три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)сульфоний и ионы сульфоксония, предпочтительно три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)сульфоксоний.

Анионами применимых кислотно-аддитивных солей являются, прежде всего, хлорид, бромид, фторид, гидросульфат, сульфат, дигидрофосфат, гидрофосфат, нитрат, гидрокарбонат, карбонат, гексафторосиликат, гексафторофосфат, бензоат, а также анионы C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкановых кислот, предпочтительно формиат, ацетат, пропионат и бутират.

Названные для заместителей R<sup>1</sup>-R<sup>19</sup> или в качестве остатков фенильного или гетероциклического кольца органические молекулы представляют собой сборные понятия для индивидуального перечисления отдельных членов групп. Все углеводородные цепи, т.е. все алкил-, алкенил-, алкинил-, цианоалкил-, галогеналкил-, галогеналкенил-, галогеналкинил-, алкокси-, галогеналкокси-, алкоксиалкил-, алкилкарбонил-, алкенилкарбонил-, алкинилкарбонил-, алкоксикарбонил-, алкенилоксикарбонил-, алкинилоксикарбонил-, алкиламино-, алкиламинокарбонил-, алкениламинокарбонил-, алкиниламинокарбонил-, алкилсульфониламинокарбонил-, диалкиламинокарбонил-, N-алкенил-N-алкиламинокарбонил-, N-алкинил-N-алкиламинокарбонил-, N-алкокси-N-алкиламинокарбонил-, N-алкенил-N-алкоксиаминокарбонил-, N-алкинил-N-алкоксиаминокарбонил-, диалкиламинотиокарбонил, алкилкарбонилалкил, алкоксииминоалкил, N-(алкиламино)иминоалкил, N-(диалкиламино)иминоалкил, фенилалкил-, фенилкарбонилалкил-, N-алкил-N-фениламинокарбонил-, фенилалкилкарбонил, гетероциклический алкил-, гетероциклический карбонилалкил-, N-алкил-N-гетероциклический аминокарбонил-, гетероциклический алкилкарбонил-, алкилтио-и алкилкарбонилокси-элементы могут быть неразветвленными или разветвленными.

Если не указано по-другому, галогенированные заместители имеют предпочтительно один до пяти одинаковых или различных атомов галогена. Значение галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

Далее имеются, например, следующие значения:

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, а также алкильные остатки C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил-окси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилиминоокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила означают, например, метил, этил, n-пропил, 1-метилэтил, n-бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил

и 1,1-диметилэтил;

$C_1-C_6$ -алкил, а также алкильные остатки  $C_1-C_6$ -алкилсульфониламинокарбонила, N-( $C_3-C_6$ -алкенил)-N-( $C_1-C_6$ -алкил)аминокарбонила, ( $C_3-C_6$ -алкинил)-N-( $C_1-C_6$ -алкил)аминокарбонила, N-( $C_1-C_6$ -алкокси)-N-( $C_1-C_6$ -алкил)аминокарбонила,  $C_1-C_6$ -алкилкарбонил- $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкоксиимино- $C_1-C_6$ -алкила, N-( $C_1-C_6$ -алкиламино)имино- $C_1-C_6$ -алкила, N-(ди- $C_1-C_6$ -алкиламино)имино- $C_1-C_6$ -алкила, фенил- $C_1-C_6$ -алкила, фенилкарбонил- $C_1-C_6$ -алкила, N-( $C_1-C_6$ -алкил)-N-фениламинокарбонила, гетероцикл- $C_1-C_6$ -алкила, гетероциклкарбонил- $C_1-C_6$ -алкила и N-( $C_1-C_6$ -алкил)-N-гетероцикламинокарбонила означают  $C_1-C_4$ -алкил, приведенный выше, а также, например, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-ди-метилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил и 1-этил-3-метилпропил;

$C_1-C_6$ -алкилкарбонил означает, например, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, 1-метилэтилкарбонил, бутилкарбонил, 1-метилпропилкарбонил, 2-метилпропилкарбонил или 1,1-диметилэтилкарбонил;

$C_1-C_6$ -алкилкарбонил, а также алкилкарбонильные остатки  $C_1-C_6$ -алкилкарбонил- $C_1-C_6$ -алкила, фенил- $C_1-C_6$ -алкилкарбонила и гетероцикл- $C_1-C_6$ -алкилкарбонила означают  $C_1-C_4$ -алкилкарбонил, как приведено выше, а также, например, пентилкарбонил, 1-метилбутилкарбонил, 2-метилбутилкарбонил, 3-метилбутилкарбонил, 2,2-диметилпропилкарбонил, 1-этилпропилкарбонил, метилкарбонил, 1,1-диметилпропилкарбонил, 1,2-диметилпропилкарбонил, 1-метилпентилкарбонил, 2-метилпентилкарбонил, 3-метилпентилкарбонил, 4-метилпентилкарбонил, 1,1-диметилбутилкарбонил, 1,2-диметилбутилкарбонил, 1,3-диметилбутилкарбонил, 2,2-диметилбутилкарбонил, 2,3-диметилбутилкарбонил, 3,3-диметилбутилкарбонил, 1-этилбутилкарбонил, 2-этилбутилкарбонил, 1,1,2-триметилпропилкарбонил, 1,2,2-триметилпропилкарбонил, 1-этил-1-метилпропилкарбонил или 1-этил-2-метилпропилкарбонил;

$C_1-C_4$ -галогеналкил, означает  $C_1-C_4$ -алкильный остаток, приведенный выше, который замещен частично или полностью фтором, хлором, бромом и/или иродом, а именно, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, бромметил, йодметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2-бромметил, 2-йодэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, пентафторэтил, 2-фторпропил, 3-фторпропил, 2,2-дифторпропил, 2,3-дифторпропил, 2-хлорпропил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 2-бромпропил, 3-бромпропил, 3,3,3-трифторпропил, 3,3,3-трихлорпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, гексафторпропил, 1-(фторметил)-2-фторэтил, 1-(хлорметил)-2-хлорэтил, 1-(бромметил)-2-бромметил, 4-фторбутил, 4-хлорбутил, 4-бромбутил и наофторбутил;

$C_1-C_6$ -галогеналкил означает  $C_1-C_4$ -галогеналкил, приведенный выше, а также, например 5-фторпентил, 5-хлорпентил, 5-бромпентил, 5-йодпентил, ундекафторпентил, 6-фторгексил, 6-хлогексил, 6-бромгексил, 6-йодгексил и додекафторгексил;

$C_1-C_4$ -алкокси означает, например, метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси, бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси и 1,1-диметилэтокси;

$C_1-C_6$ -алкокси, а также алкоксичасти N-( $C_1-C_6$ -алкокси)-N-( $C_1-C_6$ -алкил)аминокарбонила, N-( $C_3-C_6$ -алкенил)-N-( $C_1-C_6$ -алкокси)аминокарбонила, N-( $C_3-C_6$ -алкинил)-N-( $C_1-C_6$ -алкокси)аминокарбонила и  $C_1-C_6$ -алкоксиимино- $C_1-C_6$ -алкила означают  $C_1-C_4$ -алкокси, приведенный выше, а также, например, пентокси, 1-метил-бутокси, 2-метилбутокси, 3-метоксибутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-этил-1-метилпропокси и 1-этил-2-метилпропокси;

$C_1-C_4$ -алкоксикарбонил, а также алкоксикарбонильные части  $C_1-C_4$ -алкокси- $C_1-C_4$ -алкоксикарбонила и ди-( $C_1-C_4$ -алкил)амино- $C_1-C_6$ -алкоксикарбонила означают, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, 1-метилэтоксикарбонил, бутоксикарбонил, 1-метилпропоксикарбонил, 2-метилпропоксикарбонил или 1,1-диметилэтоксикарбонил;

$C_1-C_6$ -алкоксикарбонил означает  $C_1-C_4$ -алкоксикарбонил, приведенный выше, а также, например, пентоксикарбонил, 1-метилбутоксикарбонил, 2-метилбутоксикарбонил, 3-метилбутоксикарбонил, 2,2-диметилпропоксикарбонил, 1-этилпропоксикарбонил, гексоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил, 1-метилпентоксикарбонил, 2-метилпентоксикарбонил, 3-метилпентоксикарбонил, 4-метилпентоксикарбонил, 1,1-диметилбутоксикарбонил, 1,2-диметилбутоксикарбонил, 1,3-диметилбутоксикарбонил, 2,2-диметилбутоксикарбонил, 2,3-диметилбутоксикарбонил, 3,3-диметилбутоксикарбонил, 1-этилбутоксикарбонил, 2-этилбутоксикарбонил, 1,1,2-триметилпропоксикарбонил, 1,2,2-триметилпропоксикарбонил, 1-этил-1-метилпропоксикарбонил или 1-этил-2-метилпропоксикарбонил;

$C_1-C_6$ -алкиламино, а также алкиламиноостатки N-( $C_1-C_6$ -алкиламино)имино- $C_1-C_6$ -алкила означают, например, метиламино, этиламино, пропиламино, 1-метилэтиламино, бутиламино, 1-метилпропиламино,



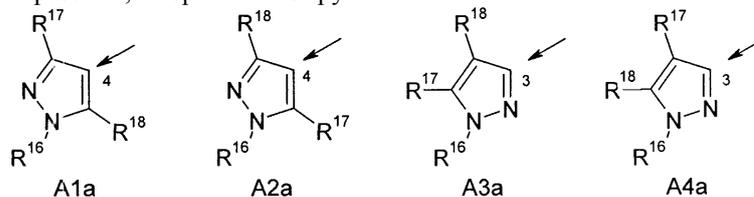
диметилбутил)аминокарбонил, N-метил-N-(3,3-диметилбутил)аминокарбонил, N-метил-N-(1-этилбутил)аминокарбонил, N-метил-N-(2-этилбутил)аминокарбонил, N-метил-N-(1,1,2-триметилпропил)аминокарбонил, N-метил-N-(1,2,2-триметилпропил)аминокарбонил, N-метил-N-(1-этил-1-метилпропил)аминокарбонил, N-метил-N-(1-этил-2-метилпропил)аминокарбонил, N-этил-N-пентиламинокарбонил, N-этил-N-(1-метилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(2-метилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(3-метилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(2,2-диметилпропил)аминокарбонил, N-этил-N-(1-этилпропил)аминокарбонил, N-этил-N-гексиламинокарбонил, N-этил-N-(1,1-диметилпропил)-аминокарбонил, N-этил-N-(1,2-диметилпропил)аминокарбонил, N-этил-N-(1-метилпентил)аминокарбонил, N-этил-N-(2-метилпентил)-аминокарбонил, N-этил-N-(3-метилпентил)-аминокарбонил, N-этил-N-(4-метилпентил)-аминокарбонил, N-этил-N-(1,1-диметилбутил)-аминокарбонил, N-этил-N-(1,2-диметилбутил)-аминокарбонил, N-этил-N-(1,3-диметилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(2,2-диметилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(2,3-диметилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(3,3-диметилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(1-этилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(2-этилбутил)аминокарбонил, N-этил-N-(1,1,2-триметилпропил)аминокарбонил, N-этил-N-(1,2,2-триметилпропил)аминокарбонил, N-этил-N-(1-этил-1-метилпропил)аминокарбонил, N-этил-N-(1-этил-2-метилпропил)аминокарбонил, N-пропил-N-пентиламинокарбонил, N-бутил-N-пентиламинокарбонил, N,N-дипентиламинокарбонил, N-пропил-N-гексиламинокарбонил, N-бутил-N-гексиламинокарбонил, N-пентил-N-гексиламинокарбонил или N,N-дигексиламинокарбонил;

C-присоединенный 5- или 6-членный гетероарил с одним до четырех атомов азота или с одним до трех атомов азота и одним атомом кислорода или атомом серы, или с одним атомом кислорода или атомом серы означает, например, связанные C-атомом ароматические 5-членные гетероциклы, которые наряду с атомами углерода могут содержать один до четырех атомов азота, или один до трех атомов азота и один атом серы или кислорода, или один атом серы или кислорода в качестве членов кольца, например, 2-фурил, 3-фурил, 2-тианил, 3-тиенил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 5-пиразолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил и 1,3,4-триазол-2-ил, например, связанные через C-атом ароматические 6-членные гетероциклы, которые наряду с атомами углерода могут содержать один до четырех, предпочтительно один до трех атомов азота в качестве членов кольца, например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 2-пиазинил, 1,3,5-триазин-2-ил и 1,2,4-тризин-3-ил;

Все фенильные кольца, соответственно, все фенильные компоненты в фениламинокарбониле, фенилсульфонаминокарбониле, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-N-фениламинокарбониле и морфолиниламинокарбониле, если не указано по-другому, являются незамещенными или имеют один до трех атомов галогена и/или цианоостаток.

В особенно предпочтительной форме выполнения переменные соединения формулы I имеют ниже следующие значения, причем они представляют собой в отдельном и в комбинации друг с другом особые формы выполнения соединений формулы I.

Предпочтительны замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I, в которой А означает C-присоединенный пиразолил, выбранный из групп А1а-А4а

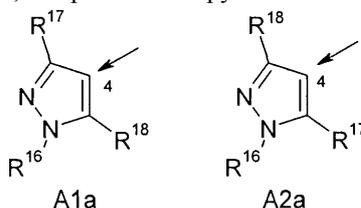


причем стрелка показывает место присоединения и R<sup>16a</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>17a</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)амино и

R<sup>18a</sup> означает галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил.

Также предпочтительны замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I, в которой А означает C-присоединенный пиразолил, выбранный из групп А1а-А2а

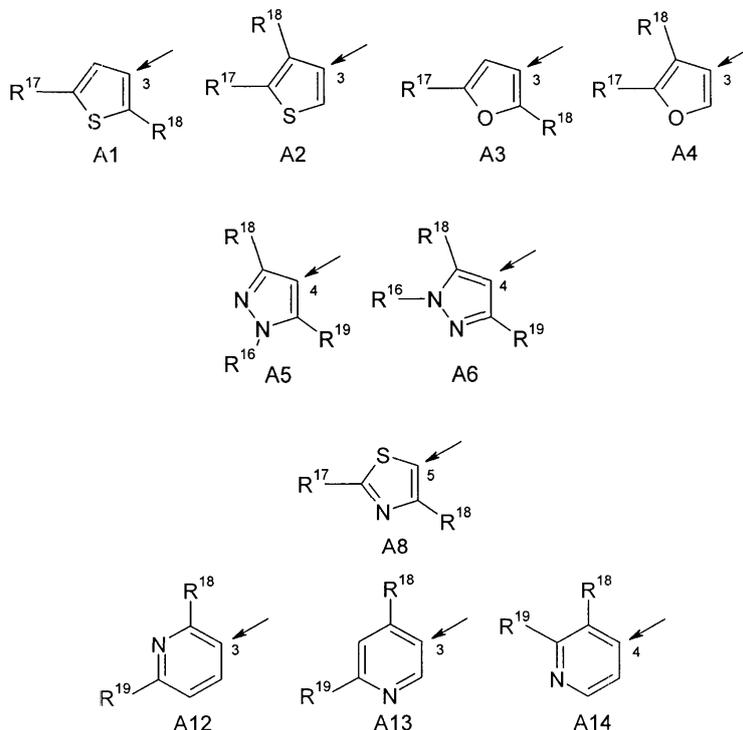


причем стрелка показывает место присоединения и

$R^{16a}$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^{17a}$  -  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил или ( $C_1$ - $C_6$ -алкил)амино; и  $R^{18a}$  означает галоген или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил.

Также предпочтительны замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I, в которой A означает  $C$ -присоединенный 5- или 6-членный гетероароил, выбранный из групп A1-A6, A8, A12-A14



причем стрелка показывает место присоединения и

$R^{16}$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил,

$R^{17}$  означает водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,

$R^{18}$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил;

и  $R^{19}$  означает водород;

$R^1, R^2$  означает водород;

$R^3$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^4$  означает водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $OR^{11}$  или  $NR^{13}R^{14}$ ;

$R^5$  означает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^6, R^7$  означает водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^8, R^9, R^{10}$  означают водород, галоген;

$R^{11}, R^{13}$  означают водород, формил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламинокарбонил, ди-( $C_1$ - $C_6$ -алкил)аминокарбонил,

причем названные алкильные остатки могут быть замещены от одной до трех  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупп; фениламинокарбонил, фенилсульфонаминокарбонил, N-( $C_1$ - $C_6$ -алкил)-N-(фенил)аминокарбонил, морфолиниламинокарбонил,

причем фенильный остаток может быть частично или полностью галогенирован и/или может быть замещен от одной до трех цианогрупп; или  $SO_2R^{15}$ ;

$R^{14}$  означает фенил- $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^{15}$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Также предпочтительны замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I, в которой  $R^1, R^2, R^5, R^9$  и  $R^{10}$  означают водород.

Также предпочтительны замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I, в которой  $R^4$  означает водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $OR^{11}$ .

Чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.a (соответствует формуле I с  $A = A1a$ , причем  $R^{16}$  означает  $CH_3$ ,  $R^{17}$  означает H и  $R^{18}$  означает  $CF_3$ ;  $R^1, R^2, R^9, R^{10} = H, R^3 = CH_3$ ), в частности соединения формулы I.a.1 до I.a.630 табл. 1, причем значения переменных A и  $R^1$  до  $R^{19}$  играют особую роль для соединений согласно изобретению не только в комбинации друг с другом, но и в отдельности

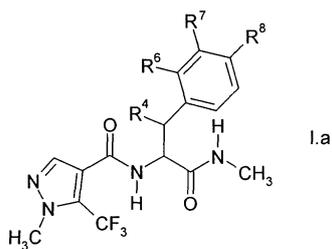


Таблица 1

№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I.a.1	H	H	H	H
I.a.2	H	H	H	F
I.a.3	H	H	F	H
I.a.4	H	H	F	F
I.a.5	H	H	Cl	H
I.a.6	H	H	Cl	F
I.a.7	H	F	H	H
I.a.8	H	F	H	F
I.a.9	H	F	F	H
I.a.10	H	F	F	F
I.a.11	H	F	Cl	H
I.a.12	H	F	Cl	F
I.a.13	H	CH <sub>3</sub>	H	H

№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I.a.14	H	CH <sub>3</sub>	H	F
I.a.15	H	CH <sub>3</sub>	F	H
I.a.16	H	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.17	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.18	H	CH <sub>3</sub>	Cl	F
I.a.19	CH <sub>3</sub>	H	H	H
I.a.20	CH <sub>3</sub>	H	H	F
I.a.21	CH <sub>3</sub>	H	F	H
I.a.22	CH <sub>3</sub>	H	F	F
I.a.23	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H
I.a.24	CH <sub>3</sub>	H	Cl	F
I.a.25	CH <sub>3</sub>	F	H	H
I.a.26	CH <sub>3</sub>	F	H	F
I.a.27	CH <sub>3</sub>	F	F	H
I.a.28	CH <sub>3</sub>	F	F	F
I.a.29	CH <sub>3</sub>	F	Cl	H
I.a.30	CH <sub>3</sub>	F	Cl	F
I.a.31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
I.a.32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
I.a.33	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
I.a.34	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.35	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
I.a.37	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H
I.a.38	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	F
I.a.39	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F	H
I.a.40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F	F
I.a.41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H
I.a.42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	F
I.a.43	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	H
I.a.44	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	F
I.a.45	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	H
I.a.46	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	F	F
I.a.47	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	Cl	H
I.a.48	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	Cl	F
I.a.49	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
I.a.50	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
I.a.51	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
I.a.52	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.53	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.54	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
I.a.55	OH	H	H	H
I.a.56	OH	H	H	F
I.a.57	OH	H	F	H
I.a.58	OH	H	F	F
I.a.59	OH	H	Cl	H

№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
l.a.60	OH	H	Cl	F
l.a.61	OH	F	H	H
l.a.62	OH	F	H	F
l.a.63	OH	F	F	H
l.a.64	OH	F	F	F
l.a.65	OH	F	Cl	H
l.a.66	OH	F	Cl	F
l.a.67	OH	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.68	OH	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.69	OH	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.70	OH	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.71	OH	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.72	OH	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.73	OC(O)CH <sub>3</sub>	H	H	H
l.a.74	OC(O)CH <sub>3</sub>	H	H	F
l.a.75	OC(O)CH <sub>3</sub>	H	F	H
l.a.76	OC(O)CH <sub>3</sub>	H	F	F
l.a.77	OC(O)CH <sub>3</sub>	H	Cl	H
l.a.78	OC(O)CH <sub>3</sub>	H	Cl	F
l.a.79	OC(O)CH <sub>3</sub>	F	H	H
l.a.80	OC(O)CH <sub>3</sub>	F	H	F
l.a.81	OC(O)CH <sub>3</sub>	F	F	H
l.a.82	OC(O)CH <sub>3</sub>	F	F	F
l.a.83	OC(O)CH <sub>3</sub>	F	Cl	H
l.a.84	OC(O)CH <sub>3</sub>	F	Cl	F
l.a.85	OC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.86	OC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.87	OC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.88	OC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.89	OC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.90	OC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.91	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H
l.a.92	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	F
l.a.93	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	F	H
l.a.94	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	F	F
l.a.95	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	H
l.a.96	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	F
l.a.97	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	H	H
l.a.98	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	H	F
l.a.99	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	F	H
l.a.100	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	F	F
l.a.101	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	Cl	H
l.a.102	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	Cl	F
l.a.103	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.104	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.105	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H

№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I.a.106	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.107	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.108	OC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
I.a.109	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	H	H
I.a.110	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	H	F
I.a.111	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	F	H
I.a.112	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	F	F
I.a.113	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	Cl	H
I.a.114	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	Cl	F
I.a.115	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	H	H
I.a.116	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	H	F
I.a.117	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	F	H
I.a.118	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	F	F
I.a.119	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	Cl	H
I.a.120	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	Cl	F
I.a.121	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H
I.a.122	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	F
I.a.123	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	H
I.a.124	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.125	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.126	OC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	F
I.a.127	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	H
I.a.128	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	F
I.a.129	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	H
I.a.130	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	F
I.a.131	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	H
I.a.132	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	F
I.a.133	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	H
I.a.134	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	F
I.a.135	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	H
I.a.136	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	F
I.a.137	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	H
I.a.138	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	F
I.a.139	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H
I.a.140	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	F
I.a.141	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	H
I.a.142	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.143	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.144	OC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	F
I.a.145	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
I.a.146	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F
I.a.147	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	F	H
I.a.148	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	F	F
I.a.149	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H
I.a.150	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	F
I.a.151	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	H	H

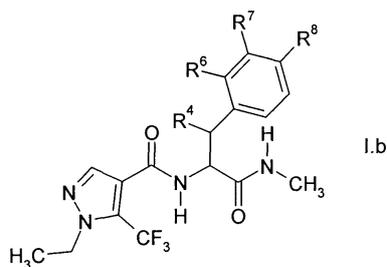
№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
l.a.152	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	H	F
l.a.153	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	F	H
l.a.154	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	F	F
l.a.155	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	Cl	H
l.a.156	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	Cl	F
l.a.157	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.158	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.159	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.160	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.161	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.162	OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.163	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	H
l.a.164	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	F
l.a.165	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	H
l.a.166	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	F
l.a.167	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	H
l.a.168	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	F
l.a.169	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	H
l.a.170	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	F
l.a.171	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	H
l.a.172	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	F
l.a.173	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	H
l.a.174	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	F
l.a.175	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.176	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.177	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.178	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.179	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.180	OC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.181	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
l.a.182	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	F
l.a.183	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	H
l.a.184	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	F
l.a.185	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	H
l.a.186	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	F
l.a.187	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H
l.a.188	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	F
l.a.189	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	F	H
l.a.190	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	F	F
l.a.191	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	Cl	H
l.a.192	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	Cl	F
l.a.193	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.194	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.195	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.196	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.197	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H

№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
l.a.198	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.199	NHC(O)CH <sub>3</sub>	H	H	H
l.a.200	NHC(O)CH <sub>3</sub>	H	H	F
l.a.201	NHC(O)CH <sub>3</sub>	H	F	H
l.a.202	NHC(O)CH <sub>3</sub>	H	F	F
l.a.203	NHC(O)CH <sub>3</sub>	H	Cl	H
l.a.204	NHC(O)CH <sub>3</sub>	H	Cl	F
l.a.205	NHC(O)CH <sub>3</sub>	F	H	H
l.a.206	NHC(O)CH <sub>3</sub>	F	H	F
l.a.207	NHC(O)CH <sub>3</sub>	F	F	H
l.a.208	NHC(O)CH <sub>3</sub>	F	F	F
l.a.209	NHC(O)CH <sub>3</sub>	F	Cl	H
l.a.210	NHC(O)CH <sub>3</sub>	F	Cl	F
l.a.211	NHC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.212	NHC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.213	NHC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.214	NHC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.215	NHC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.216	NHC(O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.217	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H
l.a.218	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	F
l.a.219	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	F	H
l.a.220	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	F	F
l.a.221	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	H
l.a.222	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	F
l.a.223	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	H	H
l.a.224	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	H	F
l.a.225	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	F	H
l.a.226	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	F	F
l.a.227	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	Cl	H
l.a.228	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	F	Cl	F
l.a.229	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.230	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.231	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.232	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.233	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.234	NHC(O) <i>mpem</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.235	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	H	H
l.a.236	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	H	F
l.a.237	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	F	H
l.a.238	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	F	F
l.a.239	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	Cl	H
l.a.240	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	H	Cl	F
l.a.241	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	H	H
l.a.242	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	H	F
l.a.243	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	F	H

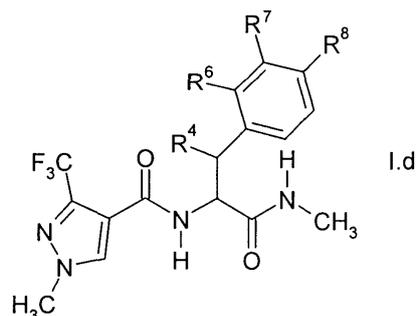
№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
l.a.244	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	F	F
l.a.245	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	Cl	H
l.a.246	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	F	Cl	F
l.a.247	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.248	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.249	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.250	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.251	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.252	NHC(O)NH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.253	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	H
l.a.254	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	F
l.a.255	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	H
l.a.256	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	F
l.a.257	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	H
l.a.258	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	F
l.a.259	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	H
l.a.260	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	F
l.a.261	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	H
l.a.262	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	F
l.a.263	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	H
l.a.264	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	F
l.a.265	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.266	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.267	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.268	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.269	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.270	NHC(O)NH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.271	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
l.a.272	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F
l.a.273	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	F	H
l.a.274	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	F	F
l.a.275	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H
l.a.276	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	F
l.a.277	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	H	H
l.a.278	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	H	F
l.a.279	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	F	H
l.a.280	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	F	F
l.a.281	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	Cl	H
l.a.282	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	Cl	F
l.a.283	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
l.a.284	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
l.a.285	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
l.a.286	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
l.a.287	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
l.a.288	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
l.a.289	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	H

№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I.a.290	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	F
I.a.291	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	H
I.a.292	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	F
I.a.293	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	H
I.a.294	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	F
I.a.295	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	H
I.a.296	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	F
I.a.297	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	H
I.a.298	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	F
I.a.299	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	H
I.a.300	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	F
I.a.301	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H
I.a.302	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	F
I.a.303	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	H
I.a.304	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.305	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.306	NHC(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	F
I.a.307	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
I.a.308	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	F
I.a.309	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	H
I.a.310	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	F
I.a.311	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	H
I.a.312	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	F
I.a.313	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H
I.a.314	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	F
I.a.315	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	F	H
I.a.316	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	F	F
I.a.317	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	Cl	H
I.a.318	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	Cl	F
I.a.319	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
I.a.320	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
I.a.321	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
I.a.322	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.323	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.324	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F
I.a.325	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	H
I.a.326	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	F
I.a.327	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	H
I.a.328	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	F	F
I.a.329	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	H
I.a.330	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Cl	F
I.a.331	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	H
I.a.332	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	H	F
I.a.333	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	H
I.a.334	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	F	F
I.a.335	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	H
№	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I.a.336	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	F	Cl	F
I.a.337	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H
I.a.338	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	F
I.a.339	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	H
I.a.340	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	F
I.a.341	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	H
I.a.342	N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	Cl	F

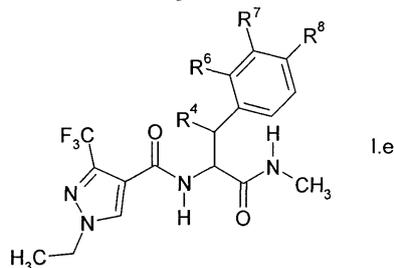
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.b, в особенности соединения формулы I.b. 1 до I.b.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что R<sup>16</sup> означает CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.



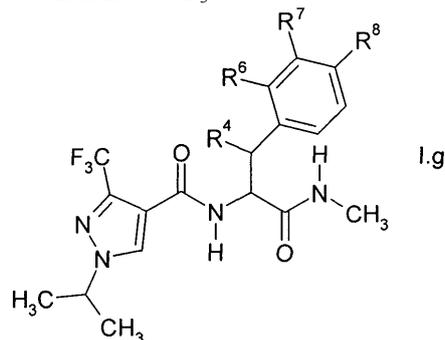
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.d, в особенности соединения формулы I.d. 1 до I.d.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А означает А2а с  $R^{16} = CH_3$ ,  $R^{17} = H$  и  $R^{18} = CF_3$ .



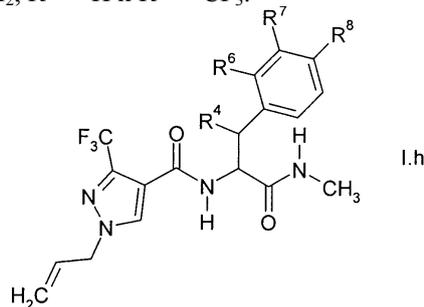
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.e, в особенности соединения формулы I.e. 1 до I.e.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А означает А2а с  $R^{16} = CH_2CH_3$ ,  $R^{17} = H$  и  $R^{18} = CF_3$ .



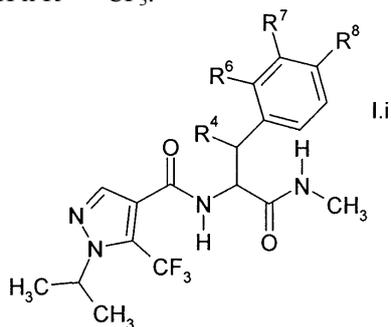
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.g в особенности соединения формулы I.g. 1 до I.g.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А означает А2а с  $R^{16} = CH(CH_3)_2$ ,  $R^{17} = H$  и  $R^{18} = CF_3$ .



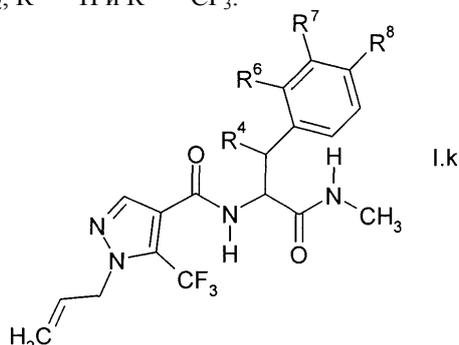
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.h в особенности соединения формулы I.h. 1 до I.h.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А означает А2а с  $R^{16} = CH_2CHCH_2$ ,  $R^{17} = H$  и  $R^{18} = CF_3$ .



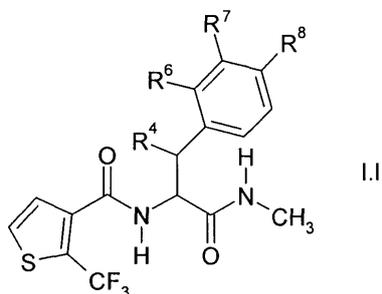
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.i в особенности соединения формулы I.i.1 до I.i.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a.1 до I.a.630 тем, что А означает А1а с  $R^{16} = CH(CH_3)_2$ ,  $R^{17} = H$  и  $R^{18} = CF_3$ .



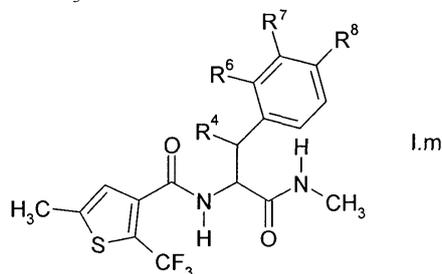
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.k в особенности соединения формулы I.k.1 до I.k.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a.1 до I.a.630 тем, что А означает А1а с  $R^{16} = CH_2CHCH_2$ ,  $R^{17} = H$  и  $R^{18} = CF_3$ .



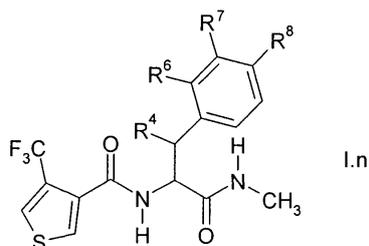
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.l, в особенности соединения формулы I.l.1 до I.l.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a.1 до I.a.630 тем, что А означает А1 с  $R^{17}=H$  и  $R^{18}=CF_3$ .



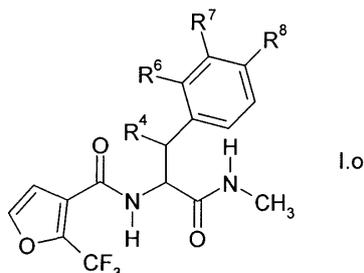
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.m, в особенности соединения формулы I.m.1 до I.m.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a.1 до I.a.630 тем, что А означает А1 с  $R^{17}=CH_3$  и  $R^{18}=CF_3$ .



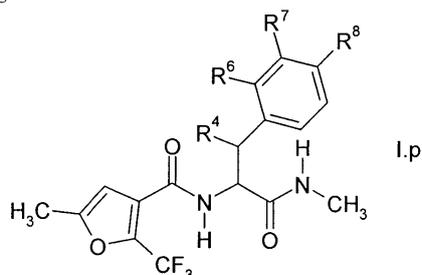
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.n, в особенности соединения формулы I.n.1 до I.n.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a.1 до I.a.630 тем, что А означает А2 с  $R^{17}=H$  и  $R^{18}=CF_3$ .



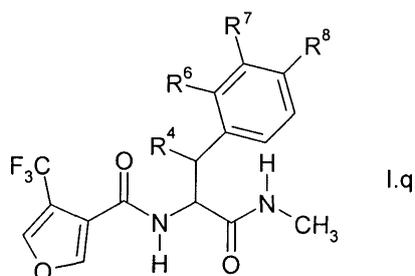
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.o, в особенности соединения формулы I.o.1 до I.o.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А означает А3 с  $R^{17}=H$  и  $R^{18}=CF_3$ .



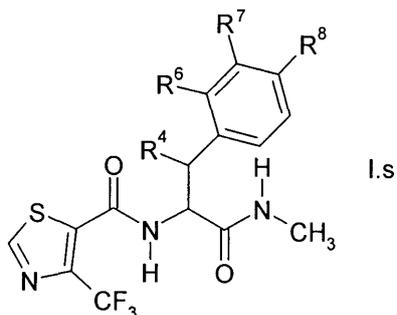
Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.p, в особенности соединения формулы I.p. 1 до I.p.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А означает А3 с  $R^{17}=CH_3$  и  $R^{18}=CF_3$ .



Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.q, в особенности соединения формулы I.q. 1 до I.q.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А означает А4 с  $R^{17}=H$  и  $R^{18}=CF_3$ .

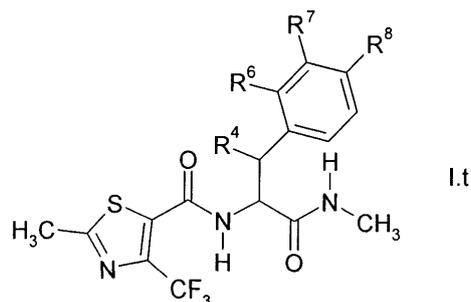


Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.s, в особенности соединения формулы I.s. 1 до I.s.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А означает А8 с  $R^{17}=H$  и  $R^{18}=CF_3$ .



Также чрезвычайно предпочтительны соединения формулы I.t, в особенности соединения формулы I.t. 1 до I.t.630, которые отличаются от соответствующих соединений формулы I.a. 1 до I.a.630 тем, что А

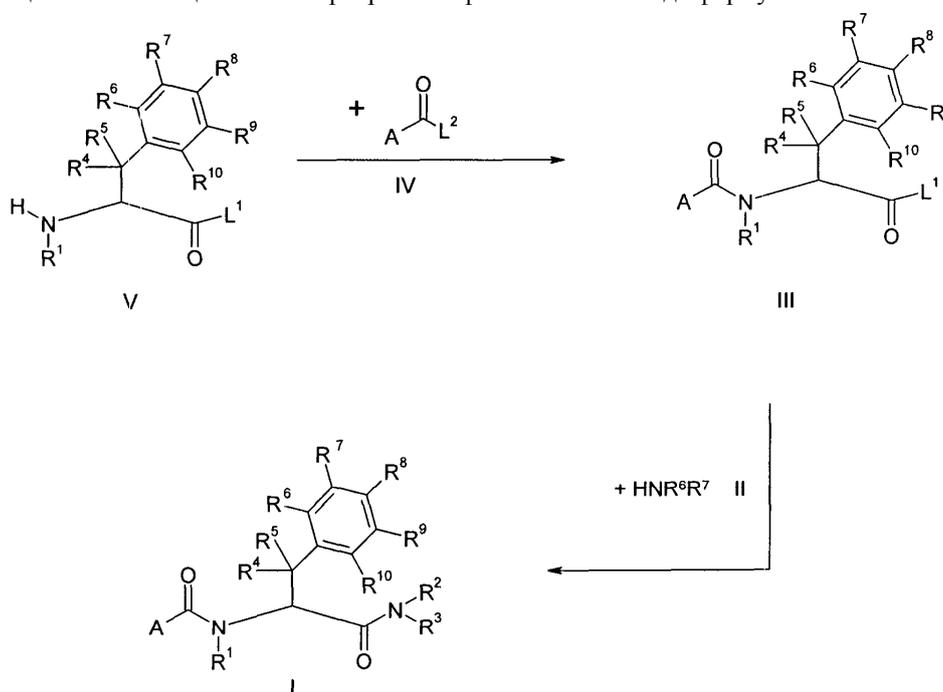
означает А8 с  $R^{17}=CH_3$  и  $R^{18}=CF_3$ .



Замещенные гетероарилом фенилаланин-амиды формулы I могут быть получены различным образом, например, следующими способами:

Способ А.

Фенилаланин формулы V сначала превращается гетероариловой кислотой (производными) формулы IV в соответствующее производное гетероариола формулы III, который затем реагирует с амином II с получением целевого замещенного гетероариолом фенилаланин-амида формулы I:



$L^1$  означает нуклеофильно вытесняемую, уходящую группу, например, гидрокси или  $C_1$ - $C_6$ -алкокси.  
 $L^2$  означает нуклеофильно вытесняемую, уходящую группу, например гидрокси, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_4$ -алкилсульфонил, фосфорил или изоуреил.

Взаимодействие фенилаланинов формулы V с гетероариловой кислотой (производными) формулы IV, где  $L^2$  означает гидрокси, с получением производных гетероариола формулы III осуществляется в присутствии реагента активирования и основания обычно при температуре от  $0^\circ C$  до точки кипения реакционной смеси, предпочтительно 0 до  $110^\circ C$ , особенно предпочтительно при комнатной температуре в инертном органическом растворителе [ср. публикации Bergmann, E. D.; et al., J Chem Soc 1951, 2673; Zhdankin, V. V.; et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41 (28), 5299-5302; Martin, S. F. et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39 (12), 1517-1520; Jursic, B. S. et al., Synth Commun 2001, 31 (4), 555-564; Albrecht, M. et al., Synthesis 2001, (3), 468-472; Yadav, L. D. S. et al., Indian J. Chem B. 41(3),593-595(2002); Clark, J. E. et al., Synthesis (10),891-894 (1991)].

Пригодными реагентами активирования являются агенты конденсации, такие, как связанный полистиролом дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид, карбонилдиимидазол, сложные эфиры хлоругольной кислоты, такие как метилхлороформиат, этилхлороформиат, изопропилхлороформиат, изобутилхлороформиат, втор-бутилхлороформиат или аллилхлороформиат, пивалоилхлорид, полифосфорная кислота, ангидрид пропанфосфоновой кислоты, бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид (ВОРСI) или сульфонилахлориды, такие как метансульфонилхлорид, толуолсульфонилхлорид или безолсульфонилхлорид.

Пригодными растворителями являются алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан,

циклогексан и смеси C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-алканов, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, о-, и- и п-ксилол, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ и хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, диоксан, анизол и тетрагидрофуран (THF), нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон и трет.-бутилметилкетон, а также диметилсульфоксид, диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMA) и N-метилпирролидон (NMP) или же вода, особенно предпочтительны метиленхлорид, THF и вода.

Могут также применяться смеси названных растворителей.

В качестве оснований пригодны в основном неорганические соединения, такие как гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид кальция, оксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как оксид лития, оксид натрия, оксид кальция и оксид магния, гидриды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия и гидрид кальция, карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как карбонат лития, карбонат калия и карбонат кальция, а также гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия, кроме того, органические основания, например третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, и N-метилпиперидин, пиридин, замещенные пиридины, такие как коллидин, литидин и 4-диметиламинопиридин, также бициклические амины. Особенно предпочтительны гидроксид натрия, триэтиламин и пиримидин.

Основания в общем применяются в эквимольных количествах. Они могут также применяться в избытке или, в случае необходимости, в качестве растворителя.

Исходные продукты в общем подвергаются взаимодействию друг с другом в эквимольных количествах. Может быть благоприятным применение соединения IV в избытке в пересчете на соединение V.

Реакционные смеси перерабатываются обычным образом, например, смешением с водой, разделением фаз и, в случае необходимости, хроматографической очисткой сырых продуктов. Промежуточные и конечные имеются обычно в форме вязких масел, которые освобождаются при пониженном давлении и при умеренно повышенной температуре от летучих компонентов и очищаются. Если промежуточные и конечные продукты получают как твердые вещества, может осуществляться очистка перекристаллизацией или дигерированием.

Взаимодействие фенилаланинов формулы V с гетероарильной кислотой (производными) формулы IV, где L<sup>2</sup> означает галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил, фосфорил или изоуреил, с получением производных гетероарила формулы III осуществляется в присутствии основания обычно при температуре от 0°C до точки кипения реакционной смеси, предпочтительно от 0°C до 100°C, особенно предпочтительно при комнатной температуре в инертном органическом растворителе [ср. публикации Bergmann, E. D.; et al., J. Chem. Soc. 1951, 2673; Zhdankin, V. V.; et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41 (28), 5299-5302; Martin, S. F. et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39 (12), 1517-1520; Jursic, B. S. et al., Synth Commun 2001, 31 (4), 555-564; Albrecht, M. et al., Synthesis 2001, (3), 468-472; Yadav, L. D. S. et al., Indian J. Chem B. 41(3), 593-595(2002); Clark, J. E. et al., Synthesis (10), 891-894 (1991)].

Пригодными растворителями являются алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, циклогексан и смеси C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-алканолы, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, о-, и- и п-ксилол, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ и хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, диоксан, анизол и тетрагидрофуран (THF), нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон и трет.-бутилметилкетон, а также диметилсульфоксид, диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMA) и N-метилпирролидон (NMP) или же вода, особенно предпочтительны метилепхлорид, THF и вода.

Могут также применяться смеси названных растворителей.

В качестве оснований пригодны в основном неорганические соединения, такие как гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид кальция, оксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как оксид лития, оксид натрия, оксид кальция и оксид магния, гидриды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия и гидрид кальция, карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как карбонат лития, карбонат калия и карбонат кальция, а также гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия, кроме того, органические основания, например третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, и N-метилпиперидин, пиридин, замещенные пиридины, такие как коллидин, литидин и 4-диметиламинопиридин, также вициклические амины. Особенно предпочтительны гидроксид натрия, триэтиламин и пиримидин.

Основания в общем применяются в эквимольных количествах. Они могут также применяться в избытке или, в случае необходимости, в качестве растворителя.

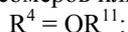
Исходные продукты в общем подвергаются взаимодействию друг с другом в эквимольных количе-

ствах. Может быть благоприятным применение соединения IV в избытке в пересчете на соединение V.

Переработку и выделение продуктов может осуществляться известным самим по себе образом.

Естественно аналогичным образом сначала могут фенилаланины формулы V подвергаться взаимодействию с аминами формулы II с получением соответствующих аминов, которые затем подвергают реакции с гетероарильной кислотой (производными) формулы IV с получением целевых замещенных гетероариллом фенилаланин-амидов формулы I.

Необходимые для получения производных гетероарила формулы III фенилаланины формулы V, где L<sup>1</sup> означают гидроксигруппы, известны из литературных источников, также и в форме энантиомеров и диастереомеров или могут быть получены в соответствии с цитируемыми литературными источниками:



конденсацией эквивалентов глицинолата с бензальдегидами (см. Hvidt, T. et al., *Tetrahedron Lett.* 27 (33), 3807-3810 (1986); Saeed, A. et al., *Tetrahedron* 48 (12), 2507-2514 (1992); Kikuchi, J. et al., *Chem. Lett.* (3), 553-556 (1993); Soloshonok, V. A. et al., *Tetrahedron Lett.* 35 (17), 2713-2716 (1994); Soloshonok, V. A.; et al.; *Tetrahedron* 52 (1), 245-254 (1996); Rozenberg V. et al., *Angew. Chem.* 106 (1), 106-108 (1994); US 4605759; Alker D. et al., *Tetrahedron* 54 (22), 6089-6098 (1998); Shengde W. et al., *Synth. Commun.* 16 (12), 1479 (1986); JP 2001046076; Herbert R. B. et al., *Can. J. Chem.* 72(1), 114-117(1994));

расщеплением 2-N-фталоил-3-гидрокси-фенилаланинов (Hutton, C. A., *Org. Lett.* 1 (2), 295-297(1999));

окислительным амингидроксилированием и заключительным снятием защиты производных коричной кислоты (Kim, I. H. et al., *Tetrahedron Lett.* 42 (48), 8401-8403 (2001);

расщеплением замещенных оксазолидинов (Wu S. D. et al., *Sythetic Commun.* 16 (12), 1479-1484 (1986));

расщеплением замещенных оксазолинов (Soloshonok V. A.; et al.; *Tetrahedron* 52 (1), 245-254 (1996); Lown, J. W. et al., *Can. J. Chem.* 51, 856 (1973));

расщеплением замещенных 2-оксазолидинонов (Jung M. E. et al., *Tetrahedron Lett.* 30 (48), 6637-6640 (1989));

расщеплением замещенных 5-оксазолидинонов (Blaser D. et al., *Liebigs Ann. Chem.* (10), 1067-1078 (1991));

гидролизом производных фенилсерин-нитрила (Iriuchijima S. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 96, 4280 (1974))

расщеплением замещенных имидазолин-4-онов (Davis C et al., *J. Chem. Soc.* 3479 (1951))



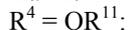
раскрытием кольца замещенных имидазолидинонов (Kavrakova I. K. et al., *Org. Prep. Proced. Int.* 28 (3), 333-338 (1996))

раскрытием кольца замещенных имидазолинов имидазолинов (Meyer R., *Liebigs Ann. Chem.*, 1183 (1977); Hayashi T. et al., *Tetrahedron Lett.* 37 (28), 4969-4972 (1996); Lin Y. R. et al., *J. Org. Chem.* 62 (6), 1799-1803 (1997); Zhou X. T. et al., *Tetrahedron Assym.* 10 (5), 855-862 (1999) )

восстановлением производных 2-ацидо-3-амино-фенилаланина (Моуна, G. et al., *Synthetic Commun.* 27 (9), 1561-1567 (1997))

гидрированием замещенных имидазолидинонов (Alker D. et al., *Tetrahedron Lett.* 39 (5-6), 475-478 (1998))

Требуемые для получения производных ароила формулы III фенилаланины формулы V, где L<sup>1</sup> означают C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, также и в форме энантиомеров и диастереомеров, известны в литературных источниках или могут быть получены согласно цитируемым литературным источникам:



конденсацией эквивалентов глицинолата с альдегидами: Nicolaou K. C. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 124 (35), 10451-10455 (2002); Carrara, G. et al., *Gazz. Chim. Ital.* 82, 325 (1952); Fuganti, C. et al., *J. Org. Chem.* 51 (7), 1126-1128 (1986); Boger D. L. et al., *J. Org. Chem.* 62 (14), 4721-4736 (1997); Honig H. et al., *Tetrahedron* (46), 3841 (1990); Kanemasa S. et al., *Tetrahedron Lett.* 34 (4), 677-680 (1993); US 4873359

расщеплением дигидропиразинов (Li, Y. Q. et al., *Tetrahedron Lett.* 40 (51), 9097-9100 (1999); Beulshausen, T. et al., *Liebigs Ann. Chem.* (11), 1207-1209 (1991))

восстановлением производных N-аминофенилсерина (Poupardin O. et al., *Tetrahedron Lett.* 42 (8), 1523-1526 (2001))

расщеплением производных N-карбамоилфенилсерина (Park H. et al., *J. Org. Chem.* 66 (21), 7223-7226 (2001); US 6057473; Kim I. H. et al., *Tetrahedron Lett.* 42 (48), 8401-8403 (2001); Nicolaou K. C. et al., *Angew. N. Chem. Int. Edit.* 37 (19), 2714-2716 (1998))

расщеплением замещенных оксазолидинонов (Zhou C. Y. et al., *Sythetic Commun.* 17 (11), 1377-1382 (1987))

восстановлением производных 2-ацидо-3-гидроксифенилпропионовой кислоты (Corey E. J. et al., *Tetrahedron Lett.* 32 (25), 2857-2860 (1991))

раскрытием кольца азиридинов с кислородсодержащими нуклеофилами (Davis F. A. et al., *J. Org. Chem.* 59 (12), 3243-3245 (1994))

- расщеплением замещенных 2-оксазолидинонов (Jung M. E. et al., Synlett 563-564 (1995))
- восстановлением производных 2-гидроксиимино-3-кето-фенилпропионовой кислоты (Inoue, H. et al., Chem. Phar. Bull. 41 (9), 1521-1523 (1993); Chang, Y.-T. et al., J. Am. Chem. Soc. 75, 89 (1953); US 4810817)
- гидролизом фенилсерин-иминопроизводных (Solladiecavallo A. et al., Gazz. Chim. Ital. 126 (3), 173-178 (1996); Solladiecavallo A. et al., Tetrahedron Lett. 39 (15), 2191-2194 (1998))
- расщеплением производных N-ацилфенилсерина (Girard, A. et al., Tetrahedron Lett. 37 (44), 7967-7970 (1996))
- восстановлением производных 2-гидроксиимино-3-гидрооксифенилпропионовой кислоты (Boukhris, S. et al., Tetrahedron Lett. 40 (9), 1669-1672 (1999))
- расщеплением производных N-бензилфенилсерина (Caddick, S.; Tetrahedron, 57 (30), 6615-6626 (2001))
- восстановлением производных 2-диазо-3-кето-фенилпропионовой кислоты (Looker, et al., J. Org. Chem. 22, 1233 (1957))
- расщеплением замещенных имидазолидинонов (Davis, A. C; et al., J. Chem. Soc. 3479 (1951))
- $R^4=NR^{13}R^{14}$ .
- восстановлением замещенных производных 2-азидо-3-аминофенилаланинов (Lee S. H., Tetrahedron 57(11),2139-2145(2001))
- раскрытием кольца замещенных имидазолинов (Zhou X. T. et al., Tetrahedron Asymmetr. 10 (5), 855-862 (1999); Hayashi T. et al., Tetrahedron Lett. 37 (28), 4969-4972 (1996))
- Требуемая для получения производных гетероароида формулы III гетероарильная кислота (производные) формулы IV может быть приобретена на рынке или же могут быть получены аналогично известным из литературных источников приемам посредством реакции Гриньяра из соответствующего галогенида [например, A. Mannschuk et. Al, Angew. Chem. 100, 299 (1988)].
- Реакция взаимодействия производных гетероароида формулы III, где L<sup>1</sup> означает гидроксигруппу, соответственно его соли, с амином формулы II с получением целевых замещенных гетероароилом фенилаланин-амидов формулы I осуществляется в присутствии реагента активирования и, в случае необходимости, в присутствии основания обычно при температуре от 0°C до точки кипения реакционной смеси, предпочтительно от 0 до 100°C, особенно предпочтительно при комнатной температуре в инертном органическом растворителе [ср. публикации Perich J. W., Johns R. B., J. Org. Chem. 53 (17), 4103-4105 (1988); Somlai, C. et al, Synthesis (3), 285-287 (1992); Gupta A. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1911 (1990); Guan et al., J. Comb. Chem. 2, 297 (2000)].
- Пригодными реагентами активирования являются агенты конденсации, такие как связанный полистиролом дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид, карбонилдиимидазол, сложные эфиры хлороугольной кислоты, такие как метилхлороформиат, этилхлороформиат, изопропилхлороформиат, изобутилхлороформиат, втор.-бутилхлороформиат или аллилхлороформиат, пивалоилхлорид, полифосфорная кислота, ангидрид пропанфосфоновой кислоты, бис(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфорилхлорид (BOPCl) или сульфонилахлориды, такие как метансульфонилхлорид, толуолсульфонилхлорид или безолсульфонилхлорид.
- Пригодными растворителями являются алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, циклогексан и смеси C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-алканов, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, о-, и- и п-ксилол, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ и хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диоксан, анизол и тетрагидрофуран (THF), нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон и трет-бутилметилкетон, а также диметилсульфоксид, диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMA) и N-метилпирролидон (NMP) или же вода, особенно предпочтительны метиленхлорид, THF и вода.
- Могут также применяться смеси названных растворителей.
- В качестве оснований пригодны в основном неорганические соединения, такие как гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид кальция, оксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как оксид лития, оксид натрия, оксид кальция и оксид магния, гидриды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия и гидрид кальция, карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как карбонат лития, карбонат калия и карбонат кальция, а также гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия, кроме того, органические основания, например третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, и N-метилпиперидин, пиридин, замещенные пиридины, такие как коллидин, литидин и 4-диметиламинопиридин, также бициклические амины. Особенно предпочтительны гидроксид натрия, триэтиламин и пиримидин.
- Основания в общем применяются в каталитических количествах. Они могут также применяться эк-

вмольно, в избытке или, в случае необходимости, в качестве растворителя.

Исходные продукты в общем подвергаются взаимодействию друг с другом в эквимолярных количествах. Может быть благоприятным применение соединения II в избытке в пересчете на соединение III.

Переработка и выделение продуктов может осуществляться известным самим по себе образом.

Реакция взаимодействия производных гетероароида формулы III, где  $L^1$  означает  $C_1-C_6$ -алкокси с амином формулы II с получением целевых замещенных гетероароилом фенилаланин-амидов формулы I осуществляется обычно при температуре от  $0^\circ C$  до точки кипения реакционной смеси, предпочтительно от 0 до  $100^\circ C$ , особенно предпочтительно при комнатной температуре в инертном органическом растворителе, в случае необходимости, в присутствии основания [ср. Kawahata N. H. et al., *Tetrahedron Lett.* 43 (40), 7221-7223 (2002); Takahashi K. et al., *J. Org. Chem.* 50 (18), 3414-3415 (1985); Lee Y. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 121 (36), 8407-8408 (1999)].

Пригодными растворителями являются алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, циклогексан и смеси  $C_5-C_8$ -алканов, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, о-, и- и п-ксилол, галогенированные углеводороды, такие как метилхлорид, хлороформ и хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилэтиловый эфир, диоксан, анизол и тетрагидрофуран (THF), нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон и трет-бутилметилкетон, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол и трет.-бутанол, а также диметилсульфоксид, диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMA) и N-метилпирролидон (NMP) или же вода, особенно предпочтительны метилхлорид, THF, метанол, этанол и вода.

Могут применяться также и смеси приведенных растворителей.

Взаимодействие может осуществляться, в случае необходимости, в присутствии основания. В качестве оснований пригодны в основном неорганические соединения, такие как гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид кальция, оксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как оксид лития, оксид натрия, оксид кальция и оксид магния, гидриды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия и гидрид кальция, карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как карбонат лития, карбонат калия и карбонат кальция, а также гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия, кроме того, органические основания, например третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, и N-метилпиперидин, пиридин, замещенные пиридины, такие как коллидин, литидин и 4-диметиламинопиридин, также бициклические амины. Особенно предпочтительны гидроксид натрия, триэтиламин, этилдиизопропиламин, N-метилморфолин и пиримидин.

Основания в общем применяются в каталитических количествах. Они могут также применяться эквимолярно, в избытке или, в случае необходимости, в качестве растворителя.

Исходные продукты применяются в общем в эквимолярных количествах друг с другом. Может быть благоприятным применение соединения II в избытке, в пересчете на соединение III.

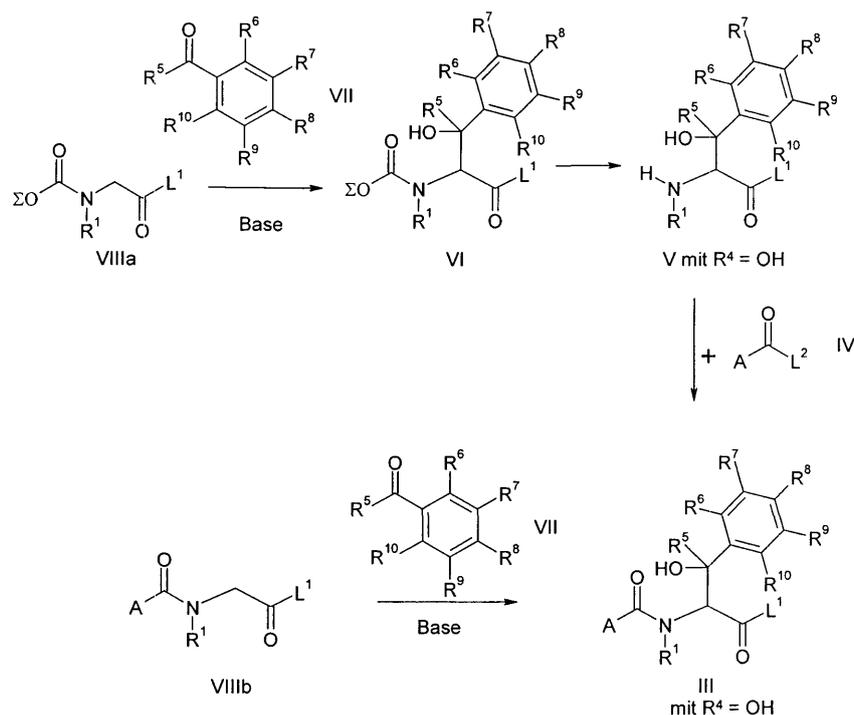
Переработка и выделение продуктов может осуществляться известным самим по себе образом.

Требуемые для получения замещенных гетероароилом серин-амиды формулы II могут быть приобретены на рынке.

Способ В.

Производные гетероароида формулы III, где  $R^4$  означает гидрокси, могут быть получены таким образом, что ацилированные производные глицина формулы VIII, где ациловая группа может быть отщепляемой защитной группой, такой как бензилоксикарбонил (ср. соединение VIIIa с  $\Sigma$  = бензил) или трет.-бутилоксикарбонил (ср. соединение VIIIa с  $\Sigma$  = трет.-бутил), конденсируются гетероциклическими соединениями VII до соответствующих альдольных продуктов VI. Затем отщепляется защитная группа и полученный таким образом фенилаланин формулы V, где  $R^4$  означает гидрокси, ацилируется гетероарильной кислотой (производными) формулы IV.

Аналогично также и ацилированное производное глицина формулы VIII, причем ацилгруппа представляет собой замещенный гетероарильный остаток (ср. соединение VIIIb), при воздействии основания может подвергаться взаимодействию с гетероциклическим карбонильным соединением VII с получением производного гетероароида формулы III, где  $R^4$  означает гидрокси:



$L^1$  означает нуклеофильно вытесняемую, уходящую группу, например, гидроксильную или  $C_1$ - $C_6$ -алкокси.  
 $L^2$  означает нуклеофильно вытесняемую, уходящую группу, например гидроксильную, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_4$ -алкилсульфонил, фосфорил или изоуреил.

Взаимодействие производных глицина формулы VIII с гетероциклическими соединениями формулы VII с получением соответствующего альдольного продукта VI, соответственно, производного гетероариола формулы III, где  $R^4$  означает гидроксильную, осуществляется обычно при температуре от  $-100^\circ\text{C}$  до точки кипения реакционной смеси, предпочтительно от  $-80$  до  $20^\circ\text{C}$ , в особенности от  $-80$  до  $-20^\circ\text{C}$ , в инертном органическом растворителе в присутствии основания [ср. J.-F. Rousseau et al., J. Org. Chem. 63, 2731-2737 (1998)].

Пригодными растворителями являются алифатические углеводороды, такие, как пентан, гексан, циклогексан и смеси  $C_5$ - $C_8$ -алканов, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, *o*-, *i*- и *p*-ксилол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-бутилметилэтиловый эфир, диоксан, анизол и тетрагидрофуран, а также диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид особенно предпочтительны диэтиловый эфир, диоксан и тетрагидрофуран.

Могут применяться также и смеси названных растворителей.

В качестве оснований пригодны в основном неорганические соединения, такие, как гидриды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия и гидрид кальция, азиды щелочных металлов, такие как гексаметилдизилацид лития, металлоорганические соединения, в частности, алкилы щелочных металлов, такие как метиллитий, бутиллитий и фениллитий, а также алколяты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как метанолат натрия, этанолат натрия, этанолат калия, трет-бутанолат калия, трет-пентанолат калия и диметоксимагний, кроме того, органические основания, например третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин и *N*-метилпиперидин, пиридин, замещенные пиридины, такие как коллидин, литидин и 4-диметиламинопиридин, также бициклические амины. Особенно предпочтительны гидрид натрия, триэтиламин, гексаметилдизилацид лития и диизопропилэтиламин лития.

Основания применяются в общем в эквимолярных количествах, они могут также применяться в каталитических количествах, в избытке или, в случае необходимости, в качестве растворителей.

Исходные продукты подвергаются взаимодействию друг с другом в эквимолярных количествах. Может быть благоприятным применение оснований и/или гетероциклических соединений формулы VII в избытке в пересчете на производные глицина формулы VIII.

Переработка и выделение продуктов может осуществляться известным самим по себе образом.

Необходимые для получения соединений I производные глицина формулы VIII могут быть приобретены на рынке и известны из литературных источников [например, из H. Pessoa-Mahana et al., Synth. Comm. 32, 1437 (2002)] или могут быть получены согласно цитируемым литературным источникам.

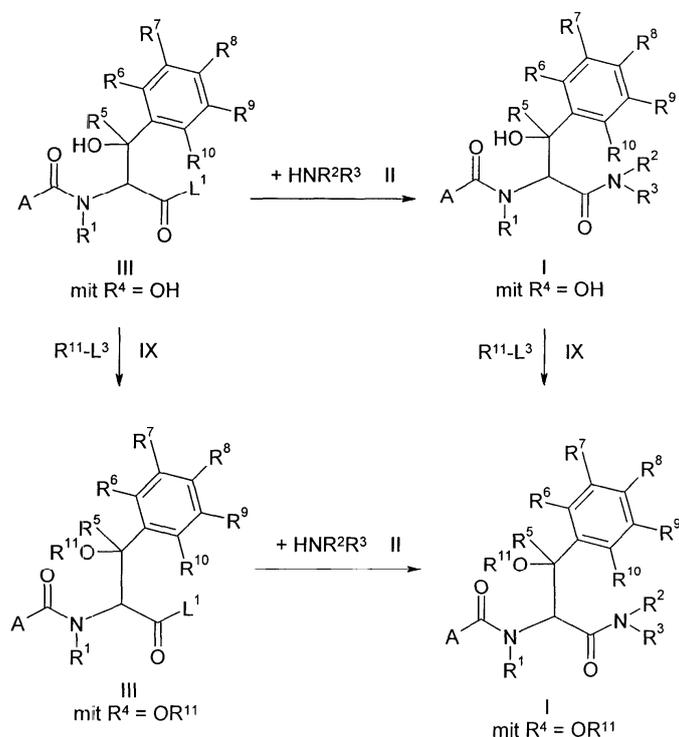
Отщепление защитной группы с получением фенилаланинов формулы V, где  $R^4$  означает гидроксильную, осуществляется известными в литературных источниках методами [ср. J.-F. Rousseau et al., J. Org. Chem. 63, 2731-2737 (1998)]; J. M. Andres, Tetrahedron 56, 1523 (2000)]; в случае, если  $\Sigma$  означает бензил, посредством гидрогенолиза, предпочтительно водородом и Pd/C в метаноле; в случае, если  $\Sigma$  означает

трет.-бутил, посредством кислоты, предпочтительно соляной кислоты в диоксане.

Взаимодействие фенилаланинов формулы V, где  $R^4$  означает гидроксид, с гетероарильной кислотой (производными) IV с получением производных гетероароилов формулы III, где  $R^4$  означает гидроксид, осуществляется обычно аналогично приведенному в А взаимодействию фенилаланинов формулы V с гетероарильной кислотой (производными) формулы III с получением производных гетероароилов III.

Производные гетероароилов формулы III, где  $R^4$  означает гидроксид, подвергаются затем взаимодействию с аминами формулы II аналогично способу А с получением целевых замещенных гетероароилом фенилаланин-амидов формулы I, где  $R^4$  означает гидроксид, которые потом могут дериватизироваться с соединениями формулы IX в замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I, где  $R^4 = OR^{11}$  [ср., например, публикации Yokokawa, F. et al., *Tetrahedron Lett.* 42 (34), 5903-5908 (2001); Arrault, A. et al., *Tetrahedron Lett.* 43(22), 4041-4044(2002)].

Производные гетероароилов формулы III, где  $R^4$  означает гидроксид, могут сначала дериватизироваться с соединениями формулы IX в дальнейшие производные гетероароилов формулы III [ср., например, Troast D. et al., *Org. Lett.* 4 (6), 991-994 (2002); Ewing W. et al., *Tetrahedron Lett.*, 30 (29), 3757-3760 (1989); Paulsen H. et al., *Liebigs Ann. Chem.* 565 (1987)] и затем аналогично способу А подвергаться взаимодействию с аминами формулы II с получением целевых замещенных гетероароилом фенилаланин-амидов формулы I, где  $R^4 = OR^{11}$ :



$L^1$  означает нуклеофильно вытесняемую, уходящую группу, например гидроксид или  $C_1$ - $C_6$ -алкокси.

$L^3$  означает нуклеофильно вытесняемую, уходящую группу, например галоген, гидроксид, или  $C_1$ - $C_6$ -алкокси.

Взаимодействие производных гетероароилов формулы III, где  $R^4$  означает гидроксид, соответственно,  $OR^{11}$  с аминами формулы II с получением замещенных гетероароилом фенилаланин-амидов формулы I, где  $R^4$  означает гидроксид, соответственно,  $OR^{11}$  обычно осуществляется аналогично описанной в А реакции взаимодействия производных гетероароилов формулы III с аминами формулы II.

Взаимодействие производных гетероароилов формулы III, где  $R^4$  означает гидроксид, соответственно, замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I, где  $R^4$  означает гидроксид, с соединениями формулы IX с получением производных гетероароилов формулы III, где  $R^4 = OR^{11}$ , соответственно, замещенных гетероароилом фенилаланин-амидов формулы I, где  $R^4 = OR^{11}$ , осуществляется обычно при температуре от 0 до  $100^\circ\text{C}$ , предпочтительно от 10 до  $50^\circ\text{C}$ , в инертном органическом растворителе в присутствии основания [ср., например, публикации Troast, D. et al., *Org. Lett.* 4 (6), 991-994 (2002); Ewing W. et al., *Tetrahedron Lett.*, 30 (29), 3757-3760 (1989); Paulsen, H. et al., *Liebigs Ann. Chem.* 565(1987)].

Пригодными растворителями являются алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, циклогексан и смеси  $C_5$ - $C_8$ -алканов, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, о-, и- и п-ксилол, галогенированные углеводороды, такие как метилхлорид, хлороформ и хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет.-бутилметилэтиловый эфир, диоксан, анизол и тетрагидрофуран, нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон и трет.-бутилметилкетон, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изо-

пропанол, н-бутанола и трет.-бутанол, а также диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, особенно предпочтительны дихлорметан, трет.-бутилметиловый эфир, диоксан и тетрагидрофуран.

Могут применяться также и смеси приведенных растворителей.

В качестве оснований пригодны в основном неорганические соединения, такие как гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид кальция, оксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как оксид лития, оксид натрия, оксид кальция и оксид магния, гидриды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия и гидрид кальция, амиды щелочных металлов, такие как амид лития, амид натрия и амид калия, карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как карбонат лития, карбонат калия и карбонат кальция, а также гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия, металлоорганические соединения, в частности, алкилы щелочных металлов, такие как метиллитий, бутиллитий и фениллитий, а также алкоголяты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как метанолат натрия, этанолат натрия, этанолат калия, трет.-бутанолат калия, трет.-пентанолат калия и диметоксимагний, кроме того, органические основания, например третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, пиридин, замещенные пиридины, такие как коллидин, литидин и 4-диметиламинопиридин, также бициклические амины. Особенно предпочтительны гидроксид натрия, гидрид натрия и триэтиламин.

Основания в общем применяются в эквимольных количествах. Они могут также применяться каталитически, в избытке или, в случае необходимости, в качестве растворителя.

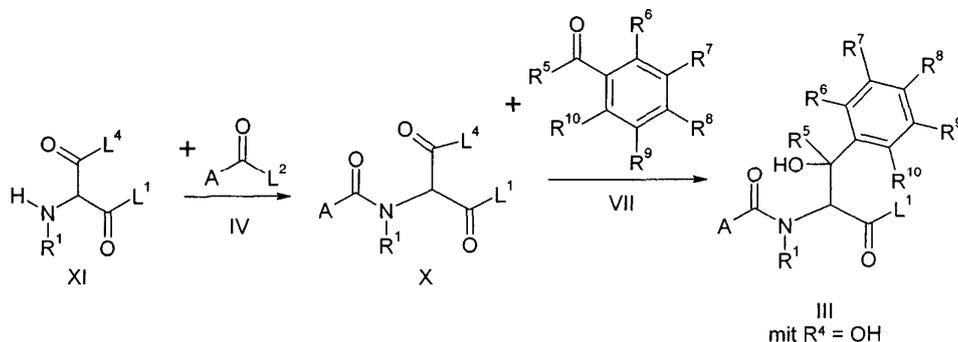
Исходные продукты подвергаются взаимодействию друг с другом в общем в эквимольных количествах. Может быть благоприятным применение основания и/или соединения IX в избытке, в пересчете на соединение III, соответственно, I.

Переработка и выделение продуктов может осуществляться известным самим по себе образом.

Требуемые для получения соединения формулы VIII могут быть приобретены на рынке.

Способ С.

Производные гетероила формулы III, где R<sup>4</sup> означает гидроксид, могут быть также получены таким образом, что соединения аминомалонила формулы XI ацилируют гетероарильной кислотой (производными) формулы IV в соответствующие соединения N-ацил-аминомалонила формулы X и затем конденсируют с гетероциклическим карбонильным соединением формулы VII при декарбоксилировании



L<sup>1</sup> означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, например гидроксид или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси.

L<sup>2</sup> означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, например, гидроксид, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, фосфорил или изоуреил.

L<sup>4</sup> означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, например гидроксид или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси.

Алкилирование соединений аминомалонила формулы XI гетероарильной кислотой (производными) формулы V в соответствующие соединения N-ациламиномалонгила формулы X обычно осуществляется аналогично приведенной в А реакции взаимодействия фенилаланинов формулы V гетероарильной кислотой (производными) формулы IV с получением соответствующих производных гетероароила формулы III.

Взаимодействие соединений N-ацил-аминомалонила формулы X с гетероциклическими карбонильными соединениями формулы VII с получением производных гетероароила формулы III, где R<sup>4</sup> означает гидроксид, осуществляется обычно при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 50°C, в инертном органическом растворителе в присутствии основания [см. например, US 4904674; Hellmann, H. et al., Liebigs Ann. Chem. 631, 175-179 (1960)]

В том случае, если L<sup>4</sup> в соединениях N-ацил-аминомалонила формулы X означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, благоприятно сначала переводить L<sup>4</sup> путем омыления сложного эфира [например, согласно Hellmann, H. et al., Liebigs Ann. Chem. 631, 175-179 (1960)] в гидроксигруппу.

Пригодными растворителями алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, циклогексан и смеси C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-алканов, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, о-, и- и п-ксилол, галогенированные углеводороды, такие как метилхлорид, хлороформ и хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет.-бутилметиловый эфир, диоксан, анизол и тетрагид-

рофуран, нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон и трет-бутилметилкетон, спирты, такие как метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол, n-бутанол и трет.-бутанол, а также диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, особенно предпочтительны диэтиловый эфир, диоксан и тетрагидрофуран.

Могут применяться также и смеси приведенных растворителей.

В качестве оснований пригодны в основном неорганические соединения, такие как гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид кальция, оксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как оксид лития, оксид натрия, оксид кальция и оксид магния, гидриды щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия и гидрид кальция, амиды щелочных металлов, такие как амид лития, амиид натрия и амид калия, карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как карбонат лития, карбонат калия и карбонат кальция, а также гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия, металлоорганические соединения, в частности, алкилы щелочных металлов, такие как метиллитий, бутиллитий и фениллитий, а также алкоголяты щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как метанолат натрия, этанолат натрия, этанолат калия, трет-бутилолат калия, трет-пентанолат калия и диметоксимагний, кроме того, органические основания, например третичные амины, такие как триметиламин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, и N-метилпиперидин, пиридин, замещенные пиридины, такие как коллидин, литидин и 4-диметиламинопиридин, также бициклические амины. Особенно предпочтительны гидроксид натрия, диизопропилэтиламин и триэтиламин.

Основания в общем применяются в каталитических количествах. Они могут также применяться эквивалентно, в избытке или, в случае необходимости, в качестве растворителя.

Исходные продукты подвергаются взаимодействию друг с другом в общем в эквивалентных количествах. Может быть благоприятным применение основания в избытке, в пересчете на соединение X.

Переработка и выделение продуктов может осуществляться известным самим по себе образом.

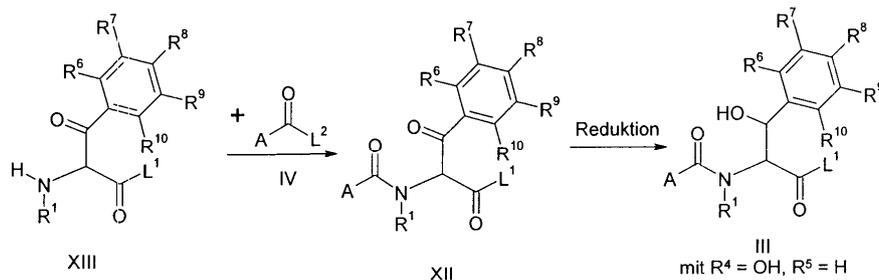
Полученные таким образом производные гетероароида формулы III, где R<sup>4</sup> означает гидроксид, могут превращаться согласно способам А, соответственно, В в целевые замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I, где R<sup>4</sup> означает OR<sup>11</sup>.

Требуемые соединения аминомалонила формулы XI могут быть приобретены на рынке, соответственно, известны из литературных источников [например, US 4904674; Hellmann, H. et al., Liebigs Ann. Chem. 631, 175-179 (1960)] или могут быть получены согласно цитируемым литературным источникам.

Требуемые гетероциклические соединения формулы VII могут быть приобретены на рынке.

Способ D.

Производные гетероароида формулы III, где R<sup>4</sup> означает гидроксид и R<sup>5</sup> означает водород, могут быть получены таким образом, что кетосоединения формулы XIII сначала ацилируют гетероарильной кислотой (производными) IV в соответствующие N-ацил-кетосоединения формулы XII и затем восстанавливают кетогруппу [Girard A, Tetrahedron Lett. 37(44),7967-7970(1996); Nojori R., J. Am. Chem. Soc. 111(25),9134-9135(1989); Schmidt U., Synthesis (12),1248-1254 (1992); Bolhofer, A.; J. Am. Chem. Soc. 75, 4469 (1953)]:



L<sup>1</sup> означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, например, гидроксид или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси.

L<sup>2</sup> означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, например, гидроксид, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонил, фосфорил или изоуреил.

Ацилирование кетосоединений формулы XIII гетероарильной кислотой(производными) формулы IV в N-ацил-кетосоединения формулы XII обычно осуществляется аналогично приведенному в способе А взаимодействию фенилаланинов формулы V с гетероарильной кислотой(производными) формулы IV с получением соответствующих производных гетероароида формулы III.

Требуемые для получения производных гетероароида формулы III, где R<sup>4</sup> означает гидроксид и R<sup>5</sup> означает водород, кетосоединения формулы XIII известны из литературных источников [WO 02/083111; Boto, A. et al., Tetrahedron Letters 39 (44), 8167-8170 (1988); von Geldern, T. et al., J. of Med. Chem. 39(4), 957-967 (1996); Singh, J. et al., Tetrahedron Letters 34 (2), 211-214 (1993); ES 2021557; Maeda, S: et al., Chem. & Pharm. Bull. 32 (7), 2536-2543 (1984); Ito, S. et al., J. of Biol. Chem. 256 (15), 7834-4783 (1981); Vinograd, L. et al., Zhurnal Organicheskoi Khimii 16 (12), 2594-2599 (1980); Castro, A. et al., J. Org. Chem. 35 (8), 2815-2816 (1970); JP 02-172956; Suzuki, M. et al., J. Org. Chem. 38 (20), 3571-3575 (1973) ; Suzuki, M. et

al, Synthetic Communications 2 (4), 237-242 (1972)] или могут быть получены согласно цитируемым литературным источникам.

Восстановление N-ацил-кетосоединений формулы XII в производные гетероароида формулы III, где R<sup>4</sup> означает гидроксигруппу и R<sup>5</sup> означает водород, осуществляется обычно при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно от 20 до 80°C, в инертном органическом растворителе в присутствии агента восстановления.

Пригодными растворителями являются алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, циклогексан и смеси C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-алканов, ароматические углеводороды, такие как толуол, о-, м- и п-ксилол, галогенированные углеводороды, такие как метилхлорид, хлороформ и хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет.-бутилметилэтиловый эфир, диоксан, анизол и тетрагидрофуран, нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон и трет.-бутилметилэтиловый кетон, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол и трет.-бутанол, а также диметилсульфоксид, диметилформамид и диметилацетамид, особенно предпочтительно толуол, метилхлорид или трет.-бутилметилэтиловый эфир.

Могут применяться смеси приведенных растворителей.

В качестве агента восстановления пригодны, например, боргидрид натрия, боргидрид цинка, цианоборгидрид натрия, триэтилборгидрид лития (Superhydrid®), три-втор.-бутилборгидрид лития (L-Selectrid®), Lithiumaluminiumhydrid или Boran [vgl. z.B. WO 00/20424; Marchi, C. et al., Tetrahedron 58 (28), 5699 (2002); Blank, S. et al., Liebigs Ann. Chem. (8), 889-896 (1993); Kuwano, R. et al., J. Org. Chem. 63 (10), 3499-3503 (1998); Clariana, J. et al., Tetrahedron 55 (23), 7331-7344 (1999)].

Восстановление может также осуществляться в присутствии водорода и катализатора. В качестве катализатора пригодны, например [Ru(BINAP)Cl<sub>2</sub>] или Pd/C [ср. Noyori, R. et al., J. Am. Chem. Soc. 111 (25), 9134-9135 (1989); Bolhofer, A. et al., J. Am. Chem. Soc. 75, 4469 (1953)].

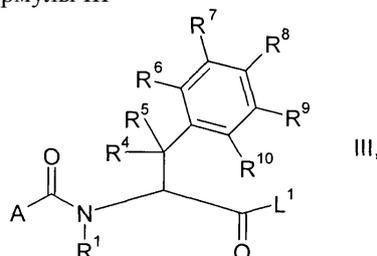
Наряду с этим восстановление может осуществляться также и в присутствии микроорганизма. В качестве микроорганизма пригоден, например, Saccharomyces Rouxii [vgl. Soukup, M. et al., Helv. Chim. Acta 70, 232 (1987)].

N-ацил-кетосоединения формулы XII и соответствующий агент восстановления в общем подвергаются взаимодействию друг с другом в эквимолярных количествах. Может быть благоприятным применение агента восстановления в избытке, в пересчете на соединение формулы XII.

Переработка и выделение продуктов осуществляется известным образом.

Полученные таким образом производные гетероароида формулы III, где R<sup>4</sup> означает гидроксигруппу и R<sup>5</sup> означает водород, могут затем превращаться согласно вышеприведенному способу А и В в целевые замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды I, где R<sup>4</sup> = OR<sup>11</sup>.

Производные гетероароида формулы III



где А, R<sup>1</sup> и R<sup>4</sup> - R<sup>10</sup> имеют приведенные выше значения, и L<sup>1</sup> означает нуклеофильно вытесняемую, уходящую группу, например гидроксигруппу или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, также являются объектом настоящего изобретения.

Особенно предпочтительные формы выполнения промежуточных продуктов в отношении заместителей соответствуют остаткам А, R<sup>1</sup> и R<sup>4</sup> до R<sup>10</sup> формулы I.

Особенно предпочтительны производные гетероароида формулы III, в которой А означает 5- или 6-членный гетероароил, выбранный из группы, включающей тиенил, ферил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил и пиридил; причем названные гетероароил-остатки могут быть частично или полностью галогенированы и/или могут иметь до 3 остатков, выбранных из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил;

R<sup>1</sup> водород;

R<sup>4</sup> водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, OR<sup>11</sup>;

R<sup>5</sup> водород;

R<sup>6</sup> водород, фтор или CH<sub>3</sub>;

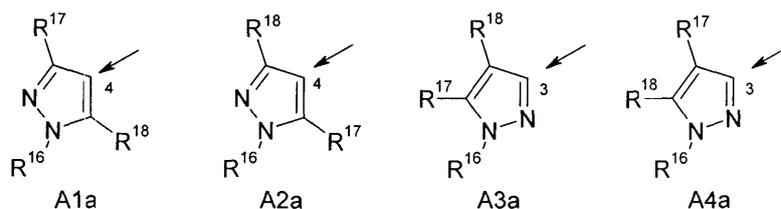
R<sup>7</sup> водород, фтор или хлор;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> водород;

R<sup>11</sup> означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламинокарбонил, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)аминокарбонил, фениламинокарбонил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-N-(фенил)аминокарбонил, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Особенно предпочтительны производные гетероароида формулы III, в которой А означает С-

присоединенный пиразолил, выбранный из группы, включающей A1a до A4a, где



причем стрелка показывает место присоединения и R<sup>16</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>17</sup> означает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; особенно предпочтительно водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил; в частности предпочтительно водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; чрезвычайно предпочтительно водород; и

R<sup>18</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; особенно предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил; в частности предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил; чрезвычайно предпочтительно CF<sub>3</sub>;

особенно предпочтительно A1a, A2a, или A3a,

причем R<sup>16</sup> до R<sup>18</sup> имеют значения как определено выше;

чрезвычайно предпочтительно A1a или A2a,

причем R<sup>16</sup> до R<sup>18</sup> имеют значения, как определено выше;

R<sup>1</sup> водород;

R<sup>4</sup> водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, OR<sup>11</sup>;

R<sup>5</sup> водород;

R<sup>6</sup> водород, фтор или CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> водород, фтор или хлор;

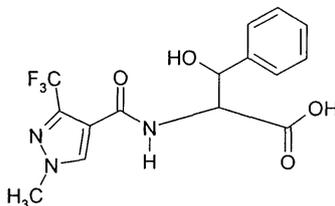
R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> водород;

R<sup>11</sup> означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламинокарбонил, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)аминокарбонил, фениламинокарбонил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-N-(фенил)аминокарбонил, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Пример 1.

Сложный 2-метилкарбамоил-2-[(1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбонил)амино]-1-фенилэтиловый эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты (табл.4, № 4.15)

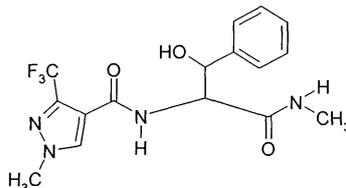
1.1) 3-гидрокси-2-[(1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбонил)амино]-3-фенилпропионая кислота



10,0 г (55,2 ммоль) DL-трео-3-фенилсерингидрата подают в раствор из 1,1 г (27,6 ммоль) NaOH в воде. К раствору прикапывают одновременно 3,3 г (83 ммоль) NaOH в воде и 11,7 г (55 ммоль) 1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбонилхлорида, так что раствор остается слабо щелочным и не превышает температуру 30°C. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре 48 ч, затем при охлаждении льдом прикапывают 75 мл концентрированной соляной кислоты. Образовавшийся осадок отсасывают, промывают и сушат. Получают 15,7 г указанного в заголовке соединения в качестве бесцветных кристаллов.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO): δ = 8,50 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,1-7,5 (m, 5H); 5,25 (d, 1H); 4,70 (dd, 1H); 3,95 (s, 3H).

1.2) -(2-гидрокси-1-метилкарбамоил-2-фенилэтил)амид 1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты

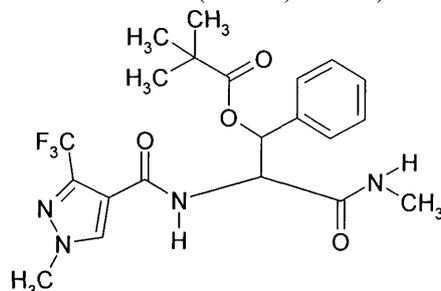


15,7 г (43,8 ммоль) 3-гидрокси-2-[(1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбонил)амино]-3-фенилпропионовой кислоты растворяют в тетрагидрофуране. Добавляют при -20°C 8,9 г (87,7 ммоль) N-метилморфолина, растворенного в тетрагидрофуране и затем 12,0 г (87,7 ммоль) сложного изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты, растворенной в тетрагидрофуране. После дополнительного перемешивания в течение 10 мин прикапывают 34,0 г (438 ммоль) 40%-ого раствора метиламина в воде. Через 2

ч при  $-20^{\circ}\text{C}$  прикапывают 100 мл 5%-го раствора  $\text{NaHCO}_3$  и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают и сушат. Получают 13,1 г указанного в заголовке соединения в качестве бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO):  $\delta = 8,50$  (s, 1H); 7,2-7,9 (m, 7H); 6,75 (brs, 1H); 5,15 (brs, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,00 (s, 3H); 2,60 (d, 3H).

1.3) 2-метилкарбамоил-2-[(1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбонил)амино]-1-фенилэтиловый эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты (табл. 4, № 4.15)



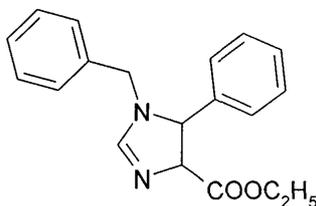
0,5 г (1,35 ммоль) (2-гидрокси-1-метилкарбамоил-2-фенилэтил)амид 1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты растворяют в пиридине. Затем при комнатной температуре прикапывают 0,20 г (1,71 ммоль) хлорангидрида пивалиновой кислоты и добавляют на кончике шпателя 4-диметиламинопиридина. Через 24 ч при комнатной температуре добавляют еще раз 0,06 г пивалоилхлорида и перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют лед, подкисляют 10%-ой соляной кислотой, экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу промывают, сушат и концентрируют. После хроматографической чистки (силикагель, циклогексан/этилацетат) получают 183 мг указанного в заголовке соединения в качестве бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO):  $\delta = 8,50$  (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,0 (q, 1H); 7,2-7,5 (m, 5H); 6,0 (d, 1H); 5,0 (q, 1H); 4,0 (s, 3H); 2,55 (d, 3H); 1,20 (s, 9H).

Пример 2.

[2-(бензилформиламино)-1-метилкарбамоил-2-фенилэтил]амид 1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (табл. 4, № 4.23)

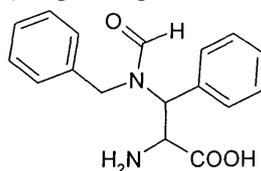
2.1) сложный этиловый эфир 1-бензил-5-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты



25,7 г (0,1305 моль) бензилиденбензиламина растворяют в этаноле и прикапывают 15,2 г (0,1305 моль) сложного этилового эфира изоцианоксусной кислоты. Раствор нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. После удаления растворителя и сушки получают 40,2 г указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного масла.

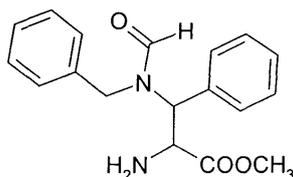
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO):  $\delta = 7,1-7,4$  (m, NH); 4,6 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 4,3 (d, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,8 (d, 1H); 1,1 (t, 3H).

2.2) 2-амино-3-(бензилформиламино)-3-фенилпропионовая кислота



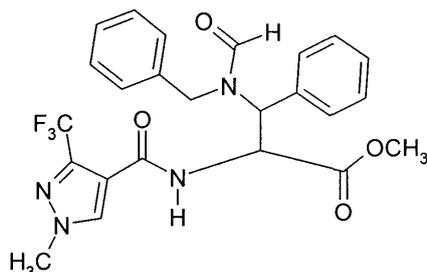
14,8 г (0,048 моль) сложного этилового эфира 1-бензил-5-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты нагревают с обратным холодильником в 47%-ом НВг-растворе в течение 3 ч. Растворитель удаляют, остаток смешивают с водой и фильтруют. Растворители удаляют, остаток загружают в этанол и разбавляют диэтиловым эфиром. Суспензию фильтруют и удаляют растворитель. Получают 14,0 г указанного в заголовке соединения, которое применяют на следующей стадии без очистки.

2.3) сложный метиловый эфир 2-амино-3-(бензилформиламино)-3-фенилпропионовой кислоты



13,5 г (0,04 моль) 2-амино-3-(бензилформиламино)-3-фенилпропионовой кислоты растворяют в метаноле и прикапывают 7,1 г (0,06 моль) тианилхлорида и 1 каплю митериформамида. Через 20 ч удаляют растворитель, остаток суспендируют в диэтиловом эфире и при перемешивании добавляют 5%-ый раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу отделяют, промывают и сушат. После удаления растворителя получают 4,0 г указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного масла, которое применяют на следующей стадии без очистки.

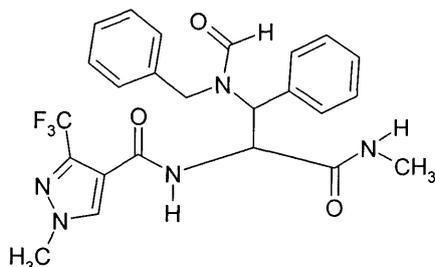
2.4) сложный метиловый эфир 3-(бензилформиламино)-2-[(1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбонил)амино]-3-фенилпропионовой кислоты



2,3 г (0,0075 моль) сложного метилового эфира 2-амино-3-(бензилформиламино)-3-фенилпропионовой кислоты растворяют в метилхлориде. К реакционной смеси добавляют 1,46 г (0,0075 моль) 1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, а также 1,52 г (0,015 моль) триэтиламина в тетрагидрофуране. Потом добавляют при 0-5°C 1,78 г (0,0075 моль) бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорида. Через 3 ч при 0°C в течение 15 ч перемешивают при комнатной температуре. Растворитель удаляют, остаток загружают в метилхлорид, промывают и сушат. После удаления растворителя и хроматографической чистки (силикагель, циклогексан/этилацетат) получают 3,0 г указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO):  $\delta = 9,10$  (d, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 6,8-7,4 (m, 10H); 5,50 (t, 1H); 5,15 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,80 (s, 3H).

2.5) [2-(бензилформиламино)-1-метилкарбамоил-2-фенилэтил]амид 1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (табл. 4, № 4.23)

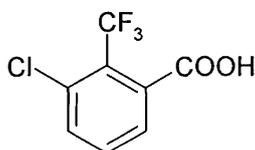


2,4 г (0,0049 моль) сложного метилового эфира 3-(бензилформиламино)-2-[(1-метил-3-трифторометил-1H-пиразол-4-карбонил)амино]-3-фенилпропионовой кислоты растворяют в метаноле. При 0°C в реакционный раствор вводят метиламин-газ. Через 1 ч нагревают в течение 0,5 ч до комнатной температуры. Удаляют растворитель и остаток промывают небольшим количеством метанола и н-гексаном. Получают 980 мг указанного в заголовке соединения в качестве бесцветных кристаллов.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO):  $\delta = 8,80$  (d, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,38 (m, 1H); 6,7-7,4 (т, 10H); 5,50 (t, 1H); 5,07 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 3,95 (s, 3H); 2,35 (d, 3H).

Пример 3.

3-хлоро-2-трифторметилбензойная кислота



1,03 г (42,4 ммоль) обломков магния растворяют в тетрагидрофуране. К реакционной смеси добавляют 2 капли 1,2-дибромметана и реакционную смесь перемешивают после начала экзотермической ре-

акции при 32-35°C при охлаждении льдом. Затем прикапывают 10,0 г (38,5 ммоль) 1-бром-3-хлор-2-трифторметилбензола в тетрагидрофуране таким образом, что температура не превышает 32°C. Реакционную смесь перемешивают 30 мин, охлаждают до 0°C и в течение 2 ч вводят диоксид углерода. Затем нагревают до комнатной температуры и еще в течение 2 ч CO<sub>2</sub>.

Реакционный раствор выливают на смесь из 1М соляной кислоты и льда и экстрагируют метил-трет-бутиловым эфиром. Органическую фазу потом экстрагируют посредством 1М NaOH, водную фазу подкисляют концентрированной соляной кислотой и экстрагируют метиленхлоридом. После сушки и дистилляционного удаления растворителя получают 7,7 г (84 % теории) указанного в заголовке соединения в качестве бесцветных кристаллов (Т.пл. 110°C).

В нижеследующих табл. 2, 3, 4 и 5 наряду с вышестоящими соединениями приведены еще другие производные III, а также замещенные гетероарилром фенилаланин-амиды I, которые получены или могут быть получены аналогично вышеописанным способам.

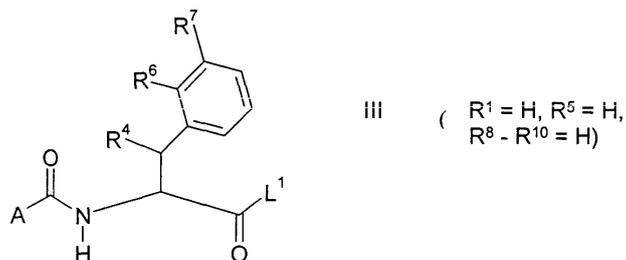


Таблица 2

№	A	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	L <sup>1</sup>	эритро/ трео	Конфигу- рация	Т пл. [°C] соотв. m/z
2.1	1-CH <sub>3</sub> -3-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	эритро	рац	127
2.2	2-CF <sub>3</sub> -3-тиенил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 373
2.3	3-CF <sub>3</sub> -4-тиенил	ОН	CH <sub>3</sub>	F	H	H	ОН	трео	рац	m/z 359
2.4	3-CF <sub>3</sub> -4-тиенил	ОН	CH <sub>3</sub>	F	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	110
2.5	5-CH <sub>3</sub> -2-CF <sub>3</sub> -3-фурил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 371
2.6	1-CH <sub>3</sub> -3-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 371
2.7	1-CH <sub>3</sub> -3-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	CH <sub>3</sub>	F	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	эритро	рац	m/z 417
2.8	1-CH <sub>3</sub> -3-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	F	F	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	эритро	рац	m/z 421
2.9	1-CH <sub>3</sub> -3-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	F	F	F	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	эритро	рац	m/z 439
2.10	1-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -3-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 399
2.11	1-CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -3-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 397
2.12	1-CH <sub>3</sub> -3-CF <sub>3</sub> -5-F-4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 389
№	A	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	L <sup>1</sup>	эритро/ трео	Конфигу- рация	Т пл. [°C] соотв. m/z
2.13	1-CH <sub>3</sub> -5-CHF <sub>2</sub> -4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 353
2.14	1-CH <sub>3</sub> -5-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 371
2.15	1-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -5-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 385
2.16	1-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> -5-CF <sub>3</sub> -4-пиразолил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 439
2.17	2-CF <sub>3</sub> -3-пиридил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 368
2.18	3-CF <sub>3</sub> -4-пиридил	ОН	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	трео	рац	m/z 368

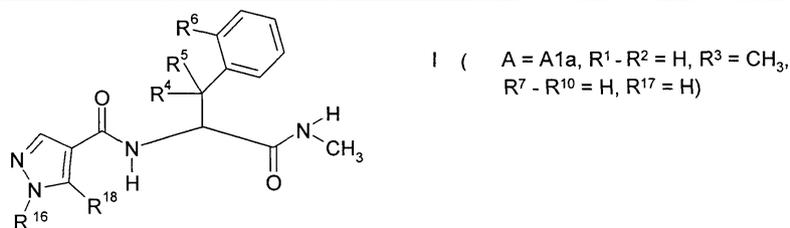
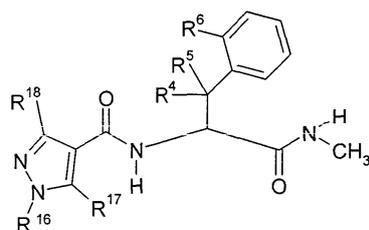


Таблица 3

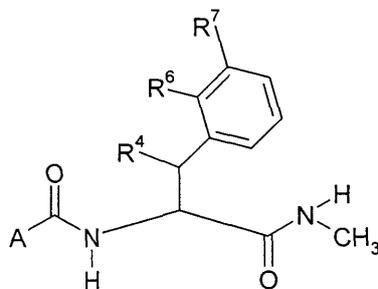
№	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	эритро/ трео	Конфи- гурация	Т пл.
3.1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	--	2S	150
3.2	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	--	2S	158



I ( A = A2a, R<sup>1</sup> - R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>,  
R<sup>7</sup> - R<sup>10</sup> = H)

Таблица 4

№	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	эритро/ трео	Конфи- гурация	Т пл.
4.1	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	--	2S	175
4.2	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CHFCH <sub>3</sub>	--	2S	71
4.3	H	H	F	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	--	рац.	212
4.4	H	H	F	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	--	рац.	152
4.5	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	--	рац.	240
4.6	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	1 : 1	рац.	232
4.7	CH <sub>3</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	1 : 1	рац.	185
4.8	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	эритро	рац.	масло
4.9	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	216
4.10	OH	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	масло
4.11	OH	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	153
4.12	OCOCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	масло
4.13	OCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	185
4.14	OCOCH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	178
4.15	OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	158
4.16	OCOOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	масло
№	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	эритро/ трео	Конфи- гурация	Т пл.
4.17	OCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	196
4.18	OCON-морфолинил	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	175
4.19	OCON(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	115
4.20	OCONH(m-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	143
4.21	OCONH(m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	105
4.22	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	132
4.23	N(CHO)(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	1 : 1	рац.	масло
4.24	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	трео	рац.	183



I ( R<sup>1</sup> - R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>,  
R<sup>5</sup> = H, R<sup>8</sup> - R<sup>10</sup> = H)

Таблица 5

№	A	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	эритро/ трео	Конфи- гурация	Т. пл [°C] соотв. m/z
5.1	1-CH <sub>3</sub> -2-пирролил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 301
5.2	3-CH <sub>3</sub> -2-тиенил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 318
5.3	3-Cl-2-тиенил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 338
5.4	3-Cl-4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -2-тиенил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 416
№	A	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	эритро/ трео	Конфи- гурация	Т. пл [°C] соотв. m/z
5.5	2-CF <sub>3</sub> -3-тиенил	ОН	Н	Н	трео	рац.	155
5.6	2-CF <sub>3</sub> -3-тиенил	ОСОСН <sub>2</sub> ОСН <sub>3</sub>	Н	Н	трео	рац.	167
5.7	2-Br-4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -3-тиенил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 411
5.8	3-CF <sub>3</sub> -4-тиенил	ОСОН(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	трео	рац.	160
5.9	3-CF <sub>3</sub> -4-тиенил	ОН	CH <sub>3</sub>	F	эритро	рац.	175
5.10	3-CF <sub>3</sub> -4-тиенил	ОСОНС <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	F	трео	рац.	188
5.11	3-CF <sub>3</sub> -4-тиенил	ОСОНHSO <sub>2</sub> -(2-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	F	трео	рац.	210
5.12	2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -3-фурил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 316
5.13	2,4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -3-фурил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 330
5.14	5-CH <sub>3</sub> -2-CF <sub>3</sub> -3-фурил	ОН	Н	Н	трео	рац.	185
5.15	5-CH <sub>3</sub> -2-CF <sub>3</sub> -3-фурил	ОН	CH <sub>3</sub>	F	трео	2-S, 3-R	206
5.16	5-CH <sub>3</sub> -2-CF <sub>3</sub> -3-фурил	ОСОН(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Н	Н	трео	рац.	168
5.17	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -2-CF <sub>3</sub> -3-фурил	ОН	Н	Н	трео	рац.	190
5.18	4-CH <sub>3</sub> -5-тиазолил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 319
5.19	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -5-тиазолил	ОН	Н	Н	трео	рац.	m/z 333
5.20	2-Cl-3-CH <sub>3</sub> -4-пиридил	ОН	Н	Н	трео	рац.	208
5.21	2-SCH <sub>3</sub> -3-пиридил	ОН	Н	Н	трео	рац.	345 (HCl-соль)
5.22	2-CF <sub>3</sub> -3-пиридил	ОН	Н	Н	трео	рац.	190
5.23	3-CF <sub>3</sub> -4-пиридил	ОН	Н	Н	трео	рац.	01
5.24	2-[2',2',2'-(OCF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]-3-пиридил	ОН	Н	Н	трео	рац.	397

#### Биологическая активность

Замещенные гетероароилом фенилаланин-амиды формулы I и их применимые в сельском хозяйстве соли пригодны как смеси изомеров, так и в форме чистых изомеров в качестве гербицидов. Соединениями формулы I, содержащими гербицидные средства, хорошо борются против роста растений на площадях с некультурными растениями, в особенности при высоких нормах расхода. На таких культурах, как пшеница, рис, кукуруза, соя и хлопчатник они действуют против сорняков и вредных злаков, не повреждая культурные растения в стоящей упоминания степени. Этот эффект имеет место, прежде всего, при низких нормах расхода.

В зависимости от соответствующего метода применения соединения формулы I, соответственно, содержащие их гербицидные средства могут применяться еще на целом ряде культурных растений для устранения нежелательных растений, например, на следующих культурах:

Allium cepa, Ananas comosus, Arachis hypogaea, Asparagus officinalis, Beta vulgaris spec. altissima, Beta vulgaris spec. rapa, Brassica napus var. napus, Brassica napus var. napobrassica, Brassica rapa var. silvestris, Camellia sinensis, Carthamus tinctorius, Carya illinoensis, Citrus limon, Citrus sinensis, Coffea arabica (Coffea canephora, Coffea liberica), Cucumis sativus, Cynodon dactylon, Daucus carota, Elaeis guineensis, Fragaria vesca, Glycine max, Gossypium hirsutum, (Gossypium arboreum, Gossypium herbaceum, Gossypium vitifolium), Helianthus annuus, Hevea brasiliensis, Hordeum vulgare, Humulus lupulus, Ipomoea batatas, Juglans regia, Lens culinaris, Linum usitatissimum, Lycopersicon lycopersicum, Malus spec, Manihot esculenta, Medicago sativa, Musa spec, Nicotiana tabacum (N.rustica), Olea europaea, Oryza sativa, Phaseolus lunatus, Phaseolus vulgaris, Picea abies, Pinus spec, Pisum sativum, Prunus avium, Prunus persica, Pyrus communis, Ribes sylvestre, Ricinus communis, Saccharum officinarum, Secale cereale, Solanum tuberosum, Sorghum bicolor (s. vulgare), Theobroma cacao, Trifolium pratense, Triticum aestivum, Triticum durum, Vicia faba, Vitis vinifera и Zea mays.

Кроме того, соединения формулы I могут применяться также и на таких культурах, которые вследствие селекции, включая методы генной инженерии, устойчивы к действию гербицидов.

Соединения формулы I, соответственно, содержащие их средства могут приготавливаться, например, в форме предназначенных для непосредственного опрыскивания растворов, порошков или суспензий или в форме высококонцентрированных водных, масляных или каких-либо других суспензий, дисперсий, эмульсий, масляных дисперсий, паст, препаратов для опыливания, препаратов для опудривания или гранулятов и могут применяться путем опрыскивания, мелкокапельного опрыскивания, опыливания, опудривания или полива. Технология обработки и используемые формы зависят от цели применения, но во всех случаях должно быть обеспечено максимально тонкое и равномерное распределение смесей по изобретению.

Гербицидные средства содержат гербицидно активное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или применимой в сельском хозяйстве соли соединения формулы I и обычные для пре-

паративных форм средств защиты растений вспомогательные средства.

В качестве инертных вспомогательных средств пригодны в основном фракции минеральных масел от средней до высокой точек кипения, такие как керосин или дизельное масло, далее каменноугольные масла, а также масла растительного или животного происхождения, алифатические, циклические и ароматические углеводороды, например парафины, тетрагидронафталин, алкилированные нафталины и их производные, алкилированные безолы и их производные, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, бутанол и циклогексанол, кетоны, такие как циклогексанон, сильно полярные растворители, например, амины, такие как N-метилпирролидон и вода.

Водные формы применения могут приготавливаться из концентратов эмульсий, суспензий, паст, смачиваемых порошков или дисперсируемых в воде гранулятов добавкой воды. Для получения эмульсий, паст или масляных дисперсий субстраты могут как таковые или растворенные в масле или растворителе гомогенизироваться в воде посредством агента смачивания, адгезии, диспергирования или эмульгирования. Могут также приготавливаться состоящие из действующих веществ, агентов смачивания, адгезии, диспергирования или эмульгирования и возможно растворителей или масла концентраты, которые пригодны для разбавления водой.

В качестве поверхностно-активных веществ пригодны щелочные, щелочно-земельные, аммониевые соли ароматических сульфокислот, например лингнинсульфокислоты, фенолсульфокислоты, нафталинсульфокислоты, дибутилнафталинсульфокислоты, а также кислот жирного ряда, алкилсульфонатов и алкиларилсульфонатов, алкилсульфатов, лаурилэфирсульфатов и сульфатов спиртов жирного ряда, а также соли сульфатированных гекса-, гепта- и октадеканолой или гликольэфиров спирта жирного ряда, продукты конденсации сульфонируемого нафталина или его производных с формальдегидом, продукты конденсации нафталина, соответственно нафталинсульфокислот с фенолом или формальдегидом, полиоксиэтилен-октилфенольный эфир, этоксилированный изооктил-, октил- или нонилфенол, алкилфенол- или трибутилфенилполигликолевый эфир, алкиларил-полиэфирные спирты, изотридециловый спирт, конденсаты окиси этилена спирта жирного ряда, этоксилированное касторовое масло, полиоксиэтиленалкиловый эфир или полиоксипропилен, полигликольэфирный ацетат лауриловых спиртов, сложный эфир сорбита, лингинсульфитные отработанные щелочи или метилцеллюлоза.

Порошок, препарат для распыления и опудривания можно получить посредством смешения или совместного размола действующих веществ с твердыми наполнителями.

Грануляты, например покрытые, пропитанные или гомогенные, получают обычно посредством соединения действующего вещества или действующих веществ с твердым наполнителем. В качестве твердых носителей служат, например, минеральные земли, такие как силикагель, кремниевые кислоты, силикаты, тальк, каолин, известняк, известь, мел, болус, лёсс, глина, доломит, диатомовая земля, сульфат кальция, сульфат магния, оксид магния, размолотые пластмассы, а также такие удобрения, как сульфаты аммония, фосфаты аммония, нитраты аммония, мочевины и растительные продукты, такие как например мука зерновых культур, мука древесной коры, древесная мука и мука ореховой скорлупы, целлюлозный порошок или другие твердые наполнители.

Концентрации соединений формулы I в готовых для применения препаративных формах могут варьироваться в широких пределах. В общем препаративные формы содержат прибл. от 0,001 до 98 мас.%, предпочтительно 0,01 до 95 вес.%, по меньшей мере одного действующего вещества. Действующие вещества применяются при этом с чистотой от 90 до 100%, предпочтительно от 95 до 100% (по спектру ЯМР).

Нижеследующие примеры препаративных форм поясняют получение таких композиций:

Примеры препаративных форм:

I. 20 вес.ч. действующего вещества формулы I растворяют в смеси, состоящей из 80 вес.ч. алкилированного бензола, 10 вес.ч. продукта присоединения от 8 до 10 молей этиленоксида к 1 молю N-моноэтаноламида олеиновой кислоты, 5 вес.ч. кальциевой соли додецилбензолсульфокислоты и 5 вес.ч. продукта присоединения 40 молей этиленоксида к 1 молю касторового масла. Выливанием раствора в 100000 вес.ч. воды и тонким распределением получают водную дисперсию, которая содержит 0,02 мас.% действующего вещества формулы I.

II. 20 вес.ч. действующего вещества формулы I растворяют в смеси, содержащей 40 вес.ч. циклогексана, 30 вес.ч. изобутанола, 20 вес.ч. продукта присоединения 7 молей этиленоксида к 1 молю изоксилфенола и 10 вес.ч. продукта присоединения 40 молей этиленоксида к 1 молю касторового масла. Выливанием раствора в 100000 вес.ч. воды и тонким распределением получают водную дисперсию, которая содержит 0,02 мас.% действующего вещества формулы I.

III. 20 вес.ч. действующего вещества формулы I растворяют в смеси, содержащей 25 вес.ч. циклогексана, 65 вес.ч. фракции минерального масла с точкой кипения от 210 до 280°C и 10 вес.ч. продукта присоединения 40 молей этиленоксида к 1 молю касторового масла. Выливанием раствора в 100000 вес.ч. воды и тонким распределением получают водную дисперсию, которая содержит 0,02 мас.% действующего вещества формулы I.

IV. 20 вес.ч. действующего вещества формулы I хорошо смешивают и 3 вес.ч. натриевой соли диизобутилнафталинсульфокислоты, 17 вес.ч. натриевой соли лингинсульфокислоты из сульфитного отработанного щелока и 60 вес.ч. порошкообразного силикагеля и перемалывают в молотковой мельнице.

Тонким распределением смеси в 20000 вес.ч. воды получают раствор для опрыскивания, который содержит 0,1 мас.% действующего вещества формулы I.

V. 3 вес.ч. действующего вещества формулы I смешивают с 97 вес.ч. тонкого каолина, таким образом получают средство для распыления, которое содержит 3 мас.% действующего вещества формулы.

VI. 20 вес.ч. действующего вещества формулы I тщательно перемешивают с 2 вес.ч. кальциевой соли додецилбензолсульфокислоты, 8 вес.ч. простого полигликолевого эфира спиртов жирного ряда, 2 вес.ч. натриевой соли конденсата фенола, мочевины и формальдегида и 68 весовыми частями парафинового минерального масла. Получают стабильную масляную дисперсию.

VII. 1 вес.ч. действующего вещества формулы I растворяют в смеси, состоящей из 70 вес.ч. циклогексанона, 20 вес.ч. этоксилированного изооктилфенола и 10 вес.ч. этоксилированного касторового масла. Получают стабильный эмульсионный концентрат.

VIII. 1 вес.ч. действующего вещества формулы I растворяют в смеси, состоящей из 80 вес.ч. циклогексанона и 20 вес.ч. Wettol<sup>®</sup> EM 31 (неионогенного эмульгатора на базе этоксилированного касторового масла). Получают стабильный эмульсионный концентрат.

Нанесение соединений формулы I, соответственно, гербицидного средства может осуществляться довсходовым или послевсходовым способом. Если действующие вещества менее переносимы определенными культурными растениями, то могут применяться техники нанесения, при которых гербицидное средство распыскивается с помощью распыскивающих устройств таким образом, что листья чувствительных культурных растений по возможности не подвергаются опрыскиванию, в то время как действующие вещества попадают на листья растущих под ними нежелательных растений или на непокрытую почву. (метод направленного опрыскивания, соответственно, метод ленточного опрыскивания).

Нормы расхода соединения формулы I составляют в зависимости от цели обработки, времени года и стадии роста 0,001 до 3,0, предпочтительно от 0,01 до 1,0 кг/га активного вещества (а.с.).

Для расширения спектра действия и получения синергического эффекта замещенные гетероариллом фенилаланин-амиды формулы I могут смешиваться и совместно выноситься с многочисленными представителями других гербицидных и регулирующих рост групп действующих веществ. В качестве партнеров в смеси пригодны, например, 1,2,4-тиадиазолы, 1,3,4-тиадиазолы, амиды, аминоксиды, фосфорная кислота и ее производные, аминотриазолы, анилиды, арилокси-/гетероарилоксиалкановые кислоты и их производные, бензойная кислота и ее производные, бензотиадиазиноны, 2-(гетароил/ароил)-1,3-циклогександионы, гетероарил-арил-кетоны, бензилизоксазолидиноны, мета-CF<sub>3</sub>-фенилпроизводные, карбаматы, хинолинкарбоновая кислота и ее производные, хлорацетанилиды, производные циклогексенооксиэфира, диазины, дихлорпропионовая кислота и ее производные, дигидробензофураны, дигидрофуран-3-оны, динитроанилины, динитрофенолы, простой дифениловый эфир, дипиридилы, галогенкарбоновые кислоты и их производные, мочевины, 3-фенилурацилы, имидазолы, имидазолиноны, N-фенил-3,4,5,6-тетрагидрофталимиды, оксадиазолы, оксираны, фенолы, сложные эфиры арилокси- и гетероарилоксибензопропионовой кислоты, фенилуксусная кислота и ее производные, 2-фенилпропионовая кислота и ее производные, пиразолы, фенилпиразолы, пиридазины, пиридинкарбоновая кислота и ее производные, простой пиримидиловый эфир, сульфонамиды, сульфонилмочевины, триазины, триазиноны, триазилиноны, триазолкарбоксамиды и урацилы.

Кроме того, полезным может быть применение одних соединений формулы I или в комбинации с другими гербицидами также и смешанными еще с другими средствами защиты растений, например, со средствами для борьбы с вредителями или фитопатогенными грибами, соответственно, бактериями. Далее представляет интерес смешиваемость с растворами минеральных масел, которые применяются для предотвращения нехватки питательных средств и микроэлементов, также могут добавляться нефитотоксические масла и масляные концентраты.

#### Примеры применения

Гербицидная активность замещенных гетероаролиллом фенилаланин-амидов формулы I можно показать на следующих экспериментах в теплице:

В качестве емкостей для выращивания служат пластиковые горшки для цветов с глинистым песком с прилб. 3,0% гумуса в качестве субстрата. Семена тестируемых растений высевают разделенными по сортам.

При довсходовой обработке суспендированные в воде и эмульгированные действующие вещества наносят непосредственно после посева посредством тонко распределяющих сопел. Горшки слегка орошают, чтобы способствовать прорастанию и росту, и затем покрывают прозрачными пластиковыми колпаками до тех пор, пока растения не проросли. Это покрытие служит для обеспечения равномерного прорастания тестируемых растений, если этому не препятствуют действующие вещества.

Для послевсходовой обработки тестируемые растения выращивают в зависимости от формы роста сначала до высоты от 3 до 15 см и только потом обрабатываются суспендированными в воде или эмульгированными действующими веществами. Тестируемые растения или высеваются непосредственно и выращиваются в тех же емкостях или выращиваются как проростки сначала отдельно и через несколько дней перед обработкой пересаживаются в емкости для экспериментов. Нормы расхода для послевсходовой обработки составляли 0,5, 0,25, 0,125, соответственно, 0,0625 кг/га активного вещества.

Растения держат специфично виду при температуре от 10 до 25°C, соответственно, от 20 до 35°C. Период эксперимента распространяется на более чем 2 до 4 недели. В течение этого времени за растениями ухаживают и оценивают их реакцию на отдельные приемы обработки.

Оценку производили по шкале от 0 до 100. При этом 100 означает отсутствие всхода растений, соответственно, полное разрушение по меньшей мере надземных частей и 0 означает отсутствие повреждения или нормальное протекания роста.

Примененные в экспериментах в теплицах растения состоят из следующих видов:

Латинское наименование	Русское наименование
<i>Amaranthus retroflexus</i>	листохвост
<i>Chenopodium album</i>	марь многосемянная
<i>Echinochloa crus-galli</i>	петушье просо
<i>Galium aparine</i>	подмаренник цепкий
<i>Polygonum convolvulus</i>	горец вьющийся
<i>Setaria viridis</i>	щетинник зеленый

При нормах расхода в 1,0 кг/га соединения 4.6 и 4.14 (табл. 4) при послевсходовой обработке проявляют хорошее действие против нежелательных растений, таких как листохвост, марь многосемянная и щетинник зеленый.

Действие соединения 4.22 (табл. 4) при послевсходовой обработке при нормах расхода 0,5 кг/га проявляют очень хорошее действие на таких сорняках, как листохвост, марь многосемянная и щетинник зеленый.

Также соединение 5.6 (табл. 5) при нормах расхода 1,0 кг/га при послевсходовой обработке проявляет очень хорошее действие на таких нежелательных растениях, как листохвост, марь многосемянная и щетинник зеленый.

Далее соединение 5.8 (табл. 5) при послевсходовой обработке при нормах расхода 1,0 кг/га проявляют очень хорошее действие на таких нежелательных растениях, как марь многосемянная, петушье просо, подмаренник цепкий, горец вьющийся и щетинник зеленый.

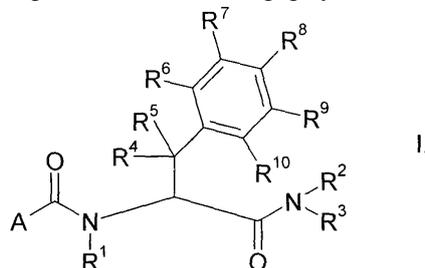
Действие соединения 5.14 (табл. 5) при послевсходовой обработке при нормах расхода 1,0 кг/га проявляют очень хорошее действие на таких сорняках, как марь многосемянная, петушье просо, подмаренник цепкий и щетинник зеленый.

При нормах расхода 1,0 кг/га соединение 5.16 (табл. 5) при послевсходовой обработке показывает очень хорошее действие против таких нежелательных растений, как марь многосемянная, петушье просо, подмаренник цепкий и щетинник зеленый.

Далее соединение 5.23 (табл. 5) при послевсходовой обработке при нормах расхода 1,0 кг/га проявляют очень хорошее действие на таких сорняках, как листохвост, марь многосемянная, подмаренник цепкий и щетинник зеленый.

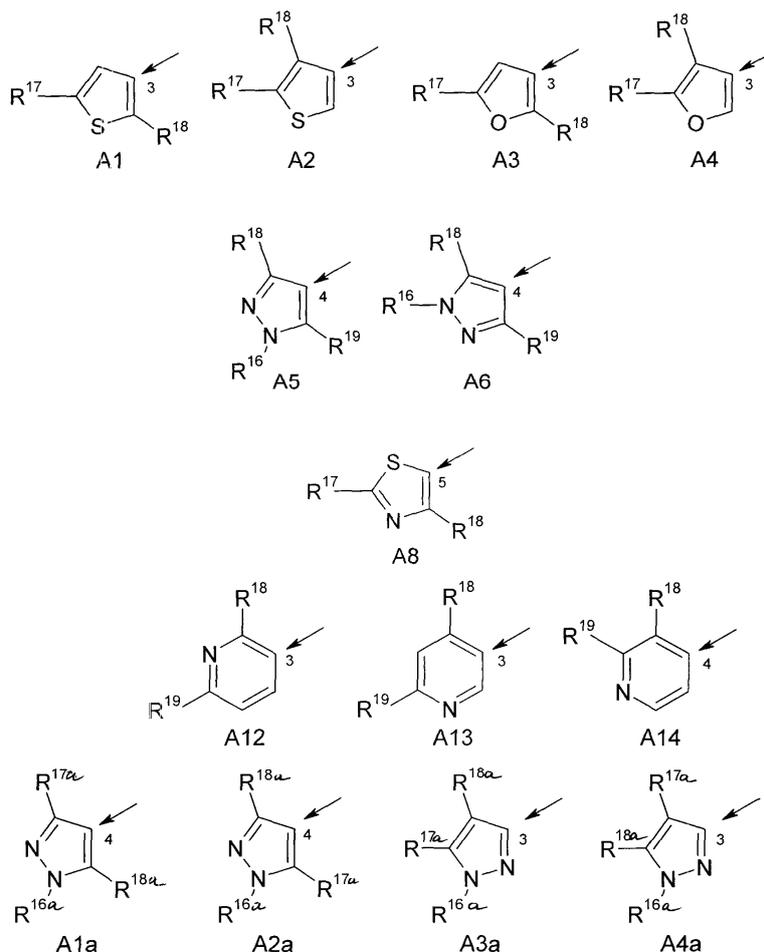
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Замещенные гетероароилом фенилаланинамиды формулы I



где переменные имеют следующие значения:

A означает С-присоединенный 5- или 6-членный гетероароил, выбранный из групп А1-А6, А8, А12-А14, а также А1а-А4а



причем стрелка показывает место присоединения и

R<sup>16</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил,

R<sup>17</sup> означает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил,

R<sup>18</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; и

R<sup>19</sup> означает водород;

R<sup>16a</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>17a</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)амино; и

R<sup>18a</sup> означает галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> означает водород;

R<sup>3</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>4</sup> означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, OR<sup>11</sup> или NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> означает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> означает водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> означают водород, галоген;

R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> означает водород, формил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламинокарбонил, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)аминокарбонил,

причем названные алкильные остатки могут быть замещены от одной до трех C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупп; фениламинокарбонил, фенилсульфониламинокарбонил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)-N-(фенил)аминокарбонил, морфолиниламинокарбонил,

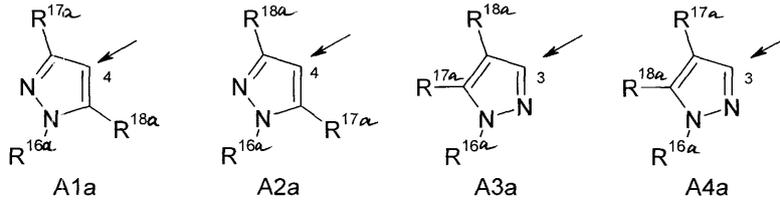
причем фенильный остаток может быть частично или полностью галогенирован и/или может быть замещен от одной до трех цианогрупп; или SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>14</sup> означает фенил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>15</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

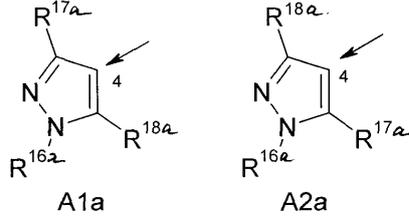
а также их применимые в сельском хозяйстве соли.

2. Замещенные гетероароилом фенилаланинамиды формулы I по п.1, где А означает С-присоединенный пиразолил, выбранный из групп А1а-А4а



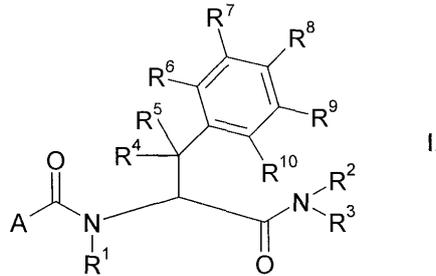
причем стрелка показывает место присоединения и  $R^{16a}$  означает  $C_1-C_6$ -алкил;  
 $R^{17a}$  -  $C_1-C_6$ -галогеналкил или ( $C_1-C_6$ -алкил)амино; и  
 $R^{18a}$  означает галоген или  $C_1-C_6$ -галогеналкил.

3. Замещенные гетероароилом фенилаланинамиды формулы I по п.1, где А означает С-присоединенный пиразолил, выбранный из групп А1а-А2а



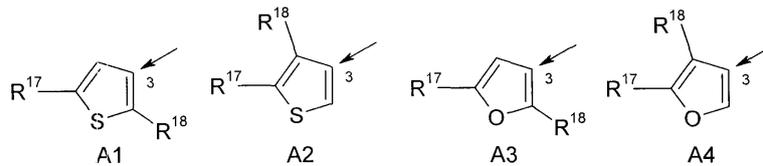
причем стрелка показывает место присоединения, и  
 $R^{16a}$  означает  $C_1-C_6$ -алкил;  
 $R^{17a}$  -  $C_1-C_6$ -галогеналкил или ( $C_1-C_6$ -алкил)амино; и  
 $R^{18a}$  означает галоген или  $C_1-C_6$ -галогеналкил.

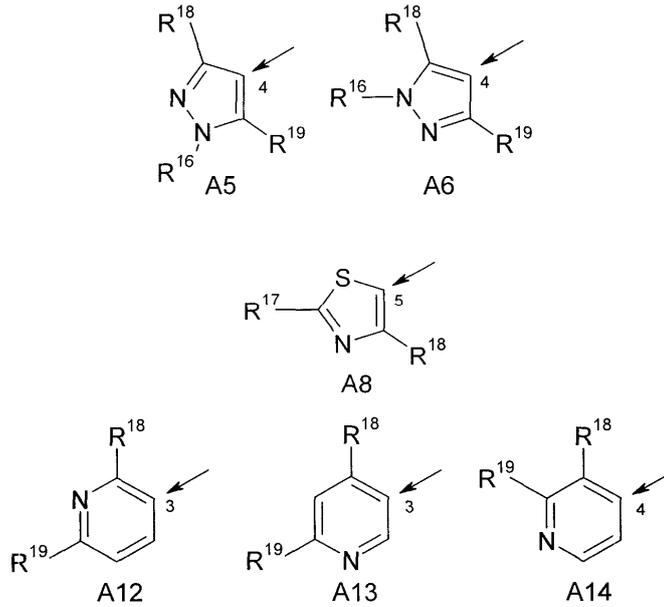
4. Замещенные гетероароилом фенилаланинамиды формулы I по п.1



где переменные имеют следующие значения:

А означает С-присоединенный 5- или 6-членный гетероароил, выбранный из групп А1-А6, А8, А12-А14



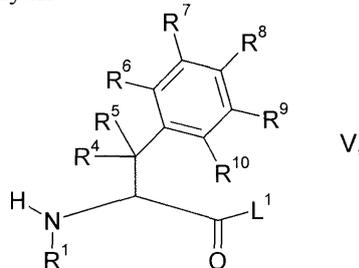


причем стрелка показывает место присоединения и  
 $R^{16}$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  
 $R^{17}$  означает водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  
 $R^{18}$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил;  
 $R^{19}$  означает водород;  
 $R^1, R^2$  означает водород;  
 $R^3$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 $R^4$  означает водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $OR^{11}$  или  $NR^{13}R^{14}$ ;  
 $R^5$  означает водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 $R^6, R^7$  означает водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 $R^8, R^9, R^{10}$  означают водород, галоген; водород, формил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламинокарбонил, ди-( $C_1$ - $C_6$ -алкил)аминокарбонил,  
 причем названные алкильные остатки могут быть замещены от одной до трех  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупп; фениламинокарбонил, фенилсульфонаминокарбонил, N-( $C_1$ - $C_6$ -алкил)-N-(фенил)аминокарбонил, морфолиниламинокарбонил,  
 причем фенильный остаток может быть частично или полностью галогенирован и/или может быть замещен от одной до трех цианогрупп; или  $SO_2R^{15}$ ;  
 $R^{14}$  означает фенил- $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 $R^{15}$  означает  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  
 а также их применимые в сельском хозяйстве соли.

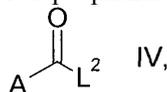
5. Замещенные гетероароилом фенилаланинамиды формулы I по пп.1-4, где  $R^1, R^2, R^5, R^9$  и  $R^{10}$  означают водород.

6. Замещенные гетероароилом фенилаланинамиды формулы I по пп.1-4, где  $R^4$  означает водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $OR^{11}$ .

7. Способ получения замещенных гетероароилом фенилаланинамидов формулы I по п.1, отличающийся тем, что фенилаланины формулы V

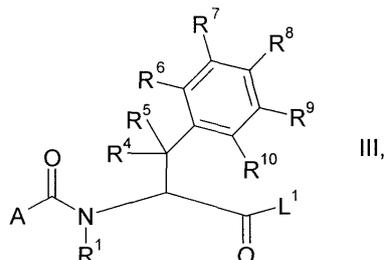


где  $R^1$  и  $R^4$ - $R^{10}$  имеют приведенные в п.1 значения и  $L^1$  означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, подвергают взаимодействию с гетероарильной кислотой (производными) формулы IV



где A имеет приведенные в п.1 значения и  $L^2$  означает нуклеофильно вытесняемую уходящую

группу, с получением соответствующих производных гетероароида формулы III

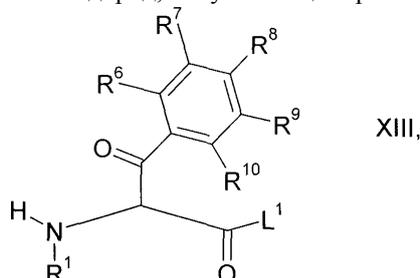


где A, R<sup>1</sup> и R<sup>4</sup>-R<sup>10</sup> имеют приведенные в п.1 значения и L<sup>1</sup> означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, и полученные производные гетероароида формулы III подвергают взаимодействию с амином формулы II

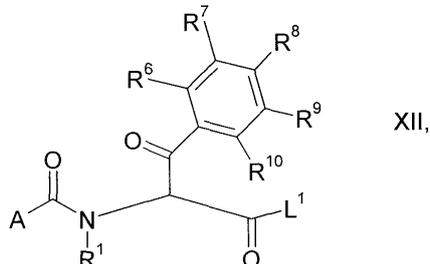


где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют приведенные в п.1 значения.

8. Способ получения замещенных гетероароилом фенилаланинамиидов формулы I по п.7, где R<sup>4</sup> означает гидрокси и R<sup>5</sup> означает водород, отличающийся тем, что производные гетероароида формулы III, где R<sup>4</sup> означает гидрокси и R<sup>5</sup> означает водород, получают ацилированием кетосоединений формулы XIII

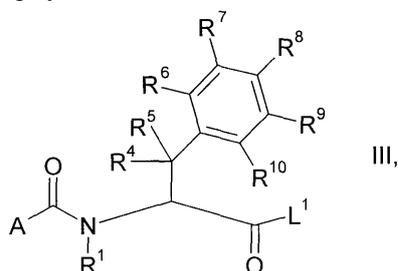


где R<sup>1</sup>, а также R<sup>6</sup>-R<sup>10</sup> имеют приведенные в п.1 значения и L<sup>1</sup> означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, гетероарильной кислотой (производными) формулы IV в N-ацилкетосоединения формулы XII



где A, R<sup>1</sup>, а также R<sup>6</sup>-R<sup>10</sup> имеют приведенные в п.1 значения и L<sup>1</sup> означает нуклеофильно вытесняемую уходящую группу, с последующим восстановлением кетогруппы.

9. Производные гетероароида формулы III



где R<sup>1</sup> и R<sup>4</sup>-R<sup>10</sup> имеют приведенные в п.1 значения, A означает A1, A2, A3, A4, A5, A6 или A8, причем R<sup>16</sup>-R<sup>19</sup> имеют значения, определенные в п.1, и L<sup>1</sup> означает гидрокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси.

10. Средство, содержащее гербицидно активное количество по меньшей мере одного замещенного гетероароилом фенилаланина формулы I или применимой в сельском хозяйстве соли соединения формулы I по пп.1-6 и обычные для создания препаративной формы защиты растений вспомогательные средства.

11. Способ получения средств по п.10, отличающийся тем, что смешивают гербицидно активное количество по меньшей мере одного замещенного гетероароилом фенилаланина формулы I или применимой в сельском хозяйстве соли соединения формулы I по пп.1-6 и обычные для создания препаративной формы защиты растений вспомогательные средства.

12. Способ борьбы с нежелательным ростом растений, отличающийся тем, что гербицидно активным количеством по меньшей мере одного замещенного гетероароилом фенилаланина формулы I или применимой в сельском хозяйстве солью соединения формулы I по пп.1-6 воздействуют на растения, их пространство произрастания и/или на семена.

13. Применение замещенных гетероароилом фенилаланинамидов формулы I и применимых в сельском хозяйстве солей по пп.1-6 в качестве гербицидов.

