



(51) МПК
C07D 495/04 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A01P 13/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011134566/04, 17.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 17.08.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.08.2011

(45) Опубликовано: 20.02.2013 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: RU 2276845 C1, 27.05.2006. WO 2006074919
 A3, 20.07.2006. RU 2232762 C1, 20.07.2004.
 EP 1764367 A1, 21.03.2007.

Адрес для переписки:

350044, г.Краснодар, ул. Калинина, 13,
 Кубанский ГАУ, отдел науки

(72) Автор(ы):

Дмитриева Ирина Геннадиевна (RU),
 Дядюченко Людмила Всеволодовна (RU),
 Стрелков Владимир Денисович (RU),
 Исакова Лидия Ивановна (RU),
 Ткач Лидия Никифоровна (RU),
 Назаренко Дарья Юрьевна (RU),
 Чубенко Тамара Ивановна (RU),
 Цитович Ирина Олеговна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное
 образовательное учреждение высшего
 профессионального образования
 "Кубанский государственный аграрный
 университет" (RU)

(54) N-АЦИЛИРОВАННЫЕ 3-АМИНО-4,6-ДИМЕТИЛТИЕНО[2,3-Ь]ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ АНТИДОТОВ 2,4-Д НА ПОДСОЛНЕЧНИКЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к N-ацелированным 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-Ь]пиридин-2-арбоксамидам, которые проявляют антидотную активность по отношению к 2,4-дихлорфеноксисукусной

кислоте на подсолнечнике. Технический результат: расширение ряда биологически активных веществ, полученных синтетическим путем, для их применения в сельском хозяйстве в качестве антидотов. 1 табл., 5 пр.

RU 2 475 490 C1

RU 2 475 490 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 475 490** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A01P 13/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011134566/04, 17.08.2011**

(24) Effective date for property rights:
17.08.2011

Priority:

(22) Date of filing: **17.08.2011**

(45) Date of publication: **20.02.2013 Bull. 5**

Mail address:

**350044, g.Krasnodar, ul. Kalinina, 13, Kubanskiy
GAU, otdel nauki**

(72) Inventor(s):

**Dmitrieva Irina Gennadievna (RU),
Djadjuhenko Ljudmila Vsevolodovna (RU),
Strelkov Vladimir Denisovich (RU),
Isakova Lidija Ivanovna (RU),
Tkach Lidija Nikiforovna (RU),
Nazarenko Dar'ja Jur'evna (RU),
Chubenko Tamara Ivanovna (RU),
Tsitovich Irina Olegovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija "Kubanskiy gosudarstvennyj agrarnyj
universitet" (RU)**

(54) **N-ACYLATED 3-AMINO-4,6-DIMETHYLTHIENO[2,3-b]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES AS
ANTIDOTES OF 2,4-D ON SUNFLOWER**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to N-acylated 3-amino-4,6-dimethyl-thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamides, which exhibit antidote activity on 2,4-

dichlorophenoxyacetic acid on sunflower.

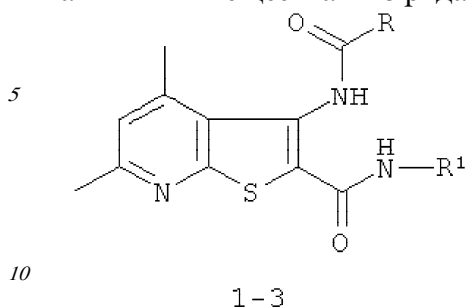
EFFECT: wider range of synthetic biologically active substances for use in agriculture as antidotes.

1 cl, 1 tbl, 5 ex

RU 2 4 7 5 4 9 0 C 1

RU 2 4 7 5 4 9 0 C 1

Изобретение относится к новым синтетическим, химическим биологически активным веществам из ряда гетероциклических соединений формулы 1-3:



где 1 R=2-хлорфенил, R¹=2,4,6-триметилфенил;

2 R=изобутил, R¹=3,4-диметилфенил;

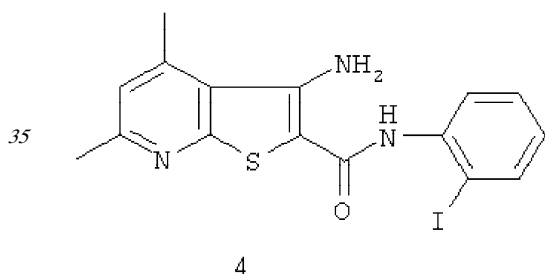
3 R=фенил, R¹=3,4-диметилфенил,

защищающим растения подсолнечника от фитотоксического действия гербицида 2,4-дихлорорфеноксисукусной кислоты (антидотам).

Как известно, подсолнечник является чрезвычайно чувствительной культурой к гербицидам группы 2,4-Д, и в случаях непреднамеренного попадания гербицида на его посевы потери могут составлять, в зависимости от дозы, до 100% [Д.И.Чкаников, М.С.Соколов. Гербицидное действие 2,4-Д и других галоидфеноксикислот. - М.: Наука, 1973].

До сих пор защита вегетирующих растений подсолнечника от повреждающего действия 2,4-Д остается актуальной и нерешенной.

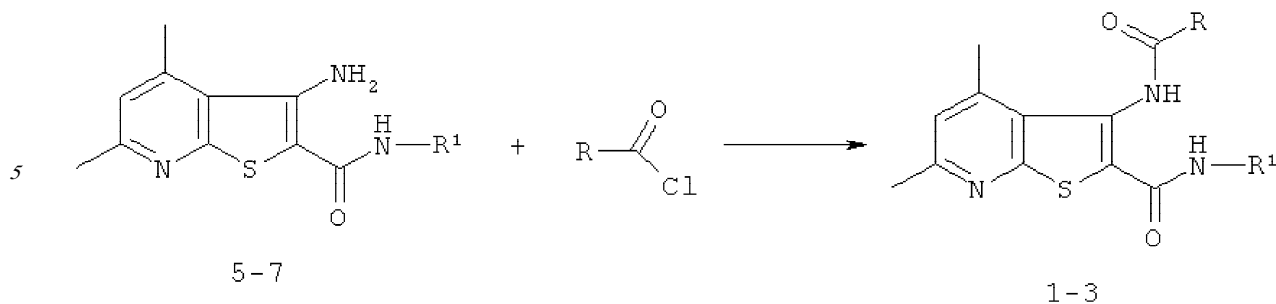
Наиболее близким аналогом по структуре и свойствам заявляемым соединениям является N-(2'-йодфенил)карбоксамидо]-3-амино-4,6-диметилтиено-[2,3-b]-пиридин формулы 4 [«Применение 2-[N-(2'-йодфенил)карбоксамидо]-3-амино-4,6-диметилтиено-[2,3-b]-пиридина в качестве стимулятора прорастания семян», пат. РФ №2276845 от 2006 г. Заявка №2005104358 от 17.02.2005.];



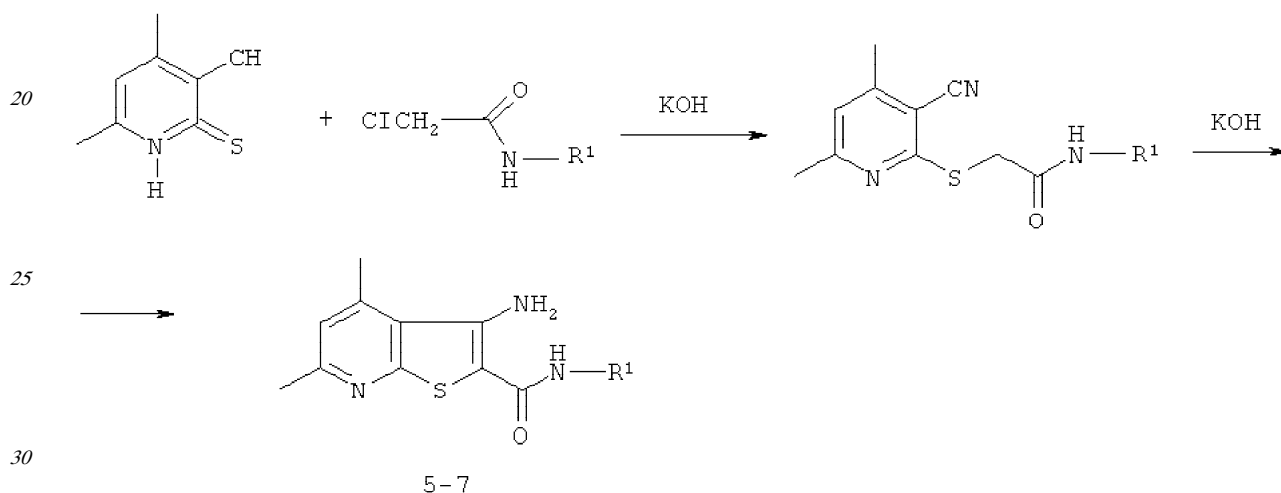
40 Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала биологически активных веществ, полученных синтетическим путем, для применения их в сельском хозяйстве в качестве антидотов.

45 Это достигается применением N-ацилированных 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидов 1-3 на поврежденных гербицидом вегетирующих растениях подсолнечника.

При этом заявляемые соединения получают известным методом - взаимодействием 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидов 5-7 с хлорангидридами карбоновых кислот в среде безводного бензола. [Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. - М.: Химия. 1969. с.431];



10 В свою очередь, 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-арбоксамиды 5-7 получают известным двухстадийным методом - взаимодействием 3-циано-4,6-диметил-1(Н)пиридин-2-тиона с эквимольным количеством КОН и соответствующего амида хлоруксусной кислоты при температуре 20-25°С с последующей циклизацией [«Синтез замещенных 2-алкил(арил)тио-3-цианопиридинов и 3-аминотиено-[2,3-б]пиридинов» /
15 Е.А.Кайгородова, Л.Д.Конюшкин, С.Н.Михайличенко, В.К.Василин, В.Г.Кульневич // - ХГС, 1996, №10, с.1432-1437]:



Исходный 4,6-диметил-3-циано-2(1Н)-пиридинтион синтезирован также известным методом - взаимодействием 4,6-диметил-2-хлорникотинонитрила с тиомочевинной
35 [«Composition anti-acneique contenant en tant que compose actif un derive diisothiazolo[5,4-b]pyridinone-3», Patent 2555450 Franse. Заявл. 34.11.83. Опубл. 31.05.85, РЖ Хим. - 1986. - 12 О 150].

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

40 Пример 1. 3-(2-хлорбензоиламино)-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоновой кислоты 2,4,6-триметилфениламид (соединение 1).

Смесь 1,7 г (5,0 моль) 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-б]пиридин-2-карбоновой кислоты 2,4,6-триметилфениламида, 1,05 г (6,0 моль) 2-хлорбензоилхлорида и 0,5 г (5,0 моль) триэтиламина в 15 мл безводного толуола кипятят в течение 2-2,5 ч. После
45 охлаждения реакционной массы выделившийся осадок отфильтровывают, промывают бензолом, водой, сушат. После перекристаллизации из ДМФА получают 1,62 г (68%) целевого продукта 1 в виде кристаллов с т.пл. 278-280°С.

Найдено, %: С 65,65; Н 5,22; N 8,54. C₂₆H₂₄ClN₃O₂S;

Вычислено, %: С 65,33; Н 5,06; N 8,79.

50 Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д. (группа): 2,15 (с, 6Н, 2-СН₃ и 6-СН₃ Ar); 2,22 (с, 3Н, 4-СН₃ Ar); 2,55 (3Н, 4-СН₃ Py); 2,75 (с, 3Н, 6-СН₃ Py); 6,91 (с, 2Н, Ar-Н); 7,20 (с, 1Н, 5-Н Py); 7,42...7,74 (м, 4Н, Ar-Н); 9,52 (уш. с, 1Н, NH); 10,41 (уш. с, 1Н, NH).

Пример 2. 4,6-диметил-3-(3-метилбутириламино)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты 3,4-диметилфениламид (соединение 2).

Смесь 1,6 г (5,0 моль) 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты 3,4-диметилфениламида, 0,72 г (6,0 моль) 3-метилбутирилхлорида и 0,5 г (5,0 моль) триэтиламина в 15 мл безводного толуола кипятят в течение 4 ч. После охлаждения реакционной массы выделившийся осадок отфильтровывают, промывают бензолом, водой, сушат. После перекристаллизации из этанола получают 1,30 г (65%) целевого продукта 2 в виде кристаллов с т.пл. 217-218°C.

Найдено, %: С 67,93; Н 6,82; N 10,39. $C_{23}H_{27}N_3O_2S$;

Вычислено, %: С 67,45; Н 6,65; N 10,26.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (группа): 0,96 [6H, д, $J=7,0$, $CH_2CH(CH_3)_2$]; 1,59 [1H, м, $CH_2CH(CH_3)_2$]; 1,90 [2H, д, $J=5,0$, $CH_2CH(CH_3)_2$]; 2,12 (3H, с, 3- CH_3 Ar); 2,24 (3H, с, 4- CH_3 Ar); 2,49 (3H, с, 6- CH_3 Py); 2,59 (3H, с, 4- CH_3 Py); 3,82 (1H, с, NH); 7,16 (1H, с, 5-H Py); 7,04...7,21 (3H, м, Ar); 10,94 (1H, уш. с, NH).

Пример 3. 3-бензоламино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты 3,4-диметилфениламид (соединение 3).

Смесь 1,6 г (5,0 моль) 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты 3,4-диметилфениламида, 0,84 г (6,0 моль) бензоилхлорида и 0,5 г (5,0 моль) триэтиламина в 15 мл безводного толуола кипятят в течение 3 ч. После охлаждения реакционной массы выделившийся осадок отфильтровывают, промывают бензолом, водой, сушат. После перекристаллизации из этанола получают 1,48 г (70%) целевого продукта 3 в виде кристаллов с т.пл. 194-196°C.

Найдено, %: С 70,12; Н 3,77; N 9,54. $C_{25}H_{23}N_3O_2S$;

Вычислено, %: С 69,91; Н 5,40; N 9,78.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (группа): 2,17 (3H, с, 3- CH_3 Ar); 2,26 (3H, с, 4- CH_3 Ar); 2,45 (3H, с, 6- CH_3 Py); 2,55 (3H, с, 4- CH_3 Py); 5,86 (1H, с, NH); 7,15 (1H, с, 5-H Py); 7,08...7,81 (8H, м, Ar); 10,90 (1H, уш. с, NH).

Пример 4. 2-[N-(2'-Иодфенил)карбоксоамидо]-3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин (соединение 4, прототип).

К суспензии из 0,72 г (4,4 ммоль) 4,6-метил-3-циано-2(1H)-пиридинтиона в 15 мл ДМФА прибавляют раствор 0,25 г (4,4 ммоль) KOH в минимальном количестве воды и перемешивают до полного растворения осадка. Затем в реакционную смесь вносят раствор 1,3 г (4,4 ммоль) N-(2-иодфенил)-2-хлорацетамида в 10 мл ДМФА и перемешивают при комнатной температуре 1 ч, после чего добавляют раствор 0,25 г (4,4 ммоль) KOH в 4 мл воды и перемешивают еще 40 мин. Реакционную массу разбавляют водой вдвое и выделившийся осадок отфильтровывают, сушат. После перекристаллизации из ДМФА получают 1,2 г (67%) целевого продукта 4 в виде кристаллов с т.пл. 242-244°C.

Найдено, %: С 45,66; Н 3,51; N 9,80. $C_{16}H_{14}IN_3OS$

Вычислено, %: С 45,40; Н 3,34; N 9,93.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (группа): 2,52 (3H, с, 4- CH_3 Py); 2,75 (3H, с, 6- CH_3 Py); 6,88 (2H, уш. с, NH_2); 7,09 (1H, с, 5-H Py); 7,30-7,91 (4H, м, Ar-H); 8,99 (1H, уш. с, N-H).

Пример 5. Оценка соединений 1-4 на антидотную активность на растениях подсолнечника в условиях полевого опыта.

Оценку антидотной активности заявляемых соединений 1-3 и прототипа (соединение 4) осуществляли на экспериментальном поле ВНИИБЗР. Испытания проводили по следующей методике.

В полевых условиях растения подсолнечника сорта ВНИИМК 8883 в фазу 10-16 листьев обрабатывали бутиловым эфиром 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в дозе 18 г/га и через 3 суток наносили раствор антидота в дозе 200 г/га с нормой расхода рабочей жидкости 500 л/га.

В опыте предусмотрены следующие варианты:

- контроль - необработанные растения;
- «гербицид» (эталон) - растения, обработанные гербицидом;
- «гербицид + антидот» - растения, обработанные гербицидом и антидотом.

Опыты проводили на делянках площадью 2,8 м², повторность пятикратная. Уборку урожая подсолнечника проводили в момент полного созревания семян.

Антидотный эффект определяли по абсолютной величине прибавки урожая к гербицидному эталону и в процентах по формуле

$$A_x = \frac{A - Э}{Э} \times 100$$

где A_x - антидотный эффект, %;

A - урожай в варианте антидот + гербицид;

Э - урожай в варианте эталон (гербицид).

Полученные данные статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты испытаний представлены в таблице.

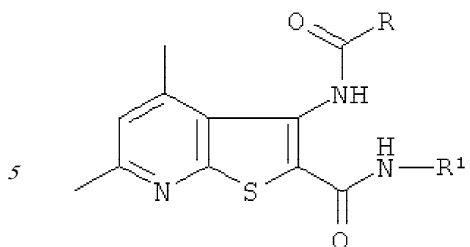
Таблица					
Антидотная активность N-ацилированных 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидов (соединения 1-3) и прототипа (соединение 4) в отношении 2,4-Д на подсолнечнике					
Антидот	Доза антидота, г/га	Варианты опыта			
		2,4-Д (гербицид)	Урожайность, ц/га	2,4-Д + антидот	
				Урожайность, ц/га	Антидотная активность
				ц/га	%
Соединение 1	200	13,5	19,5	6,0	45*
Соединение 2	200	13,5	20,3	6,8	50*
Соединение 3	200	13,5	20,0	6,5	48*
Соединение 4 (прототип)	200	13,5	15,6	2,1	16
Контроль	-	24,4	-	-	-

Различия между вариантами достоверны при $P=0,90$

Таким образом, использование заявляемых N-ацилированных 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидов 1-3 в качестве антидотов позволяет обеспечить антидотный эффект на уровне 45-50% против 16% у прототипа, а также расширить ассортимент известных антидотов.

Формула изобретения

N-ацилированные 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамиды формулы 1-3:



10 где 1 R=2-хлорфенил, R¹=2,4,6-триметилфенил;
3 R=изобутил, R¹=3,4-диметилфенил;
3 R=фенил, R¹=3,4-диметилфенил,
15 проявляющие антидотную активность по отношению к 2,4-дихлор-
феноксиуксусной кислоте на подсолнечнике.

20

25

30

35

40

45

50