

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034172**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.14

(21) Номер заявки
201791541

(22) Дата подачи заявки
2008.08.13

(51) Int. Cl. *A01N 43/72* (2006.01)
A01N 43/76 (2006.01)
A01P 5/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ (ВАРИАНТЫ) КОНТРОЛЯ НЕМАТОД

(31) **60/955,448**

(32) **2007.08.13**

(33) **US**

(43) **2018.02.28**

(62) **201300162; 2008.08.13**

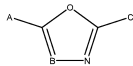
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МОНСАНТО ТЕКНОЛОДЖИ ЛЛС
(US)**

(72) Изобретатель:
**Уильямс Дерик Дж., Диммик Мэтт
У., Хаакенсон Уильям П., мл.,
Видеман Эл, Шортт Барри Дж. (US),
Чизрайт Тим (GB), Кроуфорд Майкл
Дж. (US)**

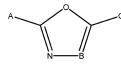
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2001054507
WO-A1-1994024868
US-A-4894380**

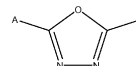
(57) В изобретении представлен способ контроля растительных паразитарных нематод, включающий нанесение композиции на растение, семена или почву, где композиция содержит эффективное количество соединений формул I, II или их соли



Формула I



Формула II



Формула III

где значения радикалов раскрыты в формуле изобретения. Способ борьбы с растительными паразитарными нематодами включает нанесение на растение, семена или почву композиции, содержащей эффективное количество упомянутых выше соединений. Изобретение также относится к семенам, имеющим нематоцидное покрытие, содержащее соединение формул I, II, III или его соль.

B1**034172****034172****B1**

Уровень техники

Нематоды (термин происходит от греческого слова, означающего "нить") представляют собой активные, гибкие организмы удлинённой формы, которые живут на влажных поверхностях или в жидких средах, включая тонкие слои воды внутри почвы и влажные ткани внутри других организмов. Несмотря на то что было идентифицировано лишь 20000 видов нематод, установлено, что фактически существует от 40000 до 10 миллионов их видов. В результате эволюции появилось много видов нематод, которые являются благополучно существующими паразитами растений и животных и ответственны за значительные экономические потери в сельском хозяйстве и потери в поголовье крупного рогатого скота, а также за распространённость некоторых болезней и смертность у людей (Whitehead (1998), *Plant Nematode Control*. CAB International, New York).

Нематодные паразиты растений могут заражать все части растений, включая корни, развивающиеся бутоны цветов, листья и стебли. Паразиты растений на основании особенности их питания подразделяются на основные классы мигрирующих эктопаразитов, мигрирующих эндопаразитов и прикрепленных эндопаразитов. Прикрепленные эндопаразиты, которые включают яванские галловые нематоды (*Meloidogyne*) и цистообразующие нематоды (*Globodera* и *Heterodera*), инициируют сайты питания и создают долгосрочные инфекции внутри корней, которые зачастую причиняют значительный ущерб зерновым культурам (Whitehead, *supra*). Исходя из того что ежегодно потери всех основных зерновых культур составляют в среднем 12%, подсчитано, что затраты на борьбу с паразитарными нематодами в промышленном садоводстве и сельскохозяйственном производстве во всем мире составляют более 78 миллиардов долларов в год. Например, подсчитано, что ежегодно во всем мире нематоды вызывают потери сои приблизительно на 3,2 миллиарда долларов (Barker et al. (1994), *Plant and Soil Nematodes: Societal Impact and Focus for the Future*. The Committee on National Needs and Priorities in Nematology. Cooperative State Research Service, US Department of Agriculture and Society of Nematologists). Некоторые факторы вызывают необходимость безотлагательного осуществления безопасного и эффективного контроля нематод. Постоянный прирост населения, голод и ухудшение качества окружающей среды вызывают более заинтересованное отношение к устойчивому развитию сельского хозяйства, и новые правительственные постановления могут препятствовать использованию или строго ограничивать использование многих доступных сельскохозяйственных противоглистных средств.

Существует очень небольшой перечень химических соединений, доступных для эффективного контроля нематод (Becker (1999), *Agricultural Research Magazine*, 47(3):22-24; патент США № 6048714). Обычно химические нематоциды являются высокотоксичными соединениями, которые, как известно, наносят значительный ущерб окружающей среде, и все более значительно ограничиваются их количества и те области, где они могут применяться. Например, применение почвенного фумиганта метилбромид, который эффективно использовался для снижения заражения нематодами ряда культур специального назначения, ограничивается Монреальским Протоколом ООН как вещества, разрушающего озоновый слой, и постепенно сокращается в США и во всем мире (Carter (2001), *California Agriculture*, 55(3):2). Ожидается, что производство земляники и других продуктов сельскохозяйственного производства, поступающих на рынок, подвергнется значительному воздействию, если не будет разработана соответствующая замена метилбромиду. Аналогично, применение нематоцидов с широким спектром действия, таких как Telone (различные препараты 1,3-дихлорпропена), в значительной степени ограничивается вследствие их токсикологических характеристик (Carter (2001), *California Agriculture*, 55(3):12-18). Пестициды на основе фосфорорганических соединений и карбаматов являются другим важным классом нематоцидов, подвергающихся регуляционному тестированию, и применение некоторых из этих соединений в настоящее время постепенно сокращается (например, фенамифоса, тербуфоса, кадусафоса).

На сегодняшний день был достигнут незначительный успех в изыскании безопасных эффективных замен традиционным токсичным, но эффективным нематоцидам. Последним примером недостаточной эффективности множества более новых соединений, способных заменить фосфорорганические соединения и карбаматы, является исследование альтернатив фенамифосу для контроля растительных паразитарных нематод в бермудской траве. В этих опытах ни одна из экспериментальных обработок не привела к снижению плотностей популяций паразитарных нематод растений или не способствовала равным образом росту воспроизводства дерна при зрительной оценке или росту корней дерновых трав. (Crow (2005), *Journal of Nematology*, 37(4):477-482). Следовательно, существует острая потребность в разработке экологически безопасных, эффективных способов контроля паразитарных нематод растений.

Известно, что некоторые виды растений являются высокоризистентными по отношению к нематодам. Среди них наиболее описанными видами являются бархатцы (*Tagetes* spp.), кротальяция (*Crotalaria spectabilis*), хризантема (*Chrysanthemum* spp.), касторовые бобы (*Ricinus communis*), мелия азердах или мелия индийская (*Azadiracta indica*), некоторые представители семейства Asteraceae (семейство Compositae) (Hackney & Dickerson (1975), *J. Nematol.*, 7(1):84-90). В случае Asteraceae было показано, что сильная нематоцидная активность корней объясняется действием фотодинамического соединения α -тертиенила. Касторовые бобы запахивают в качестве зеленого органического удобрения до посадки семян культур. Однако значительным недостатком применения касторового растения является то, что его семена содержат токсичные соединения (такие как рицин), которые могут убить человека, домашних

животных и домашний скот, а также являются высоко аллергенными. Тем не менее, в большинстве случаев активное(ые) соединение(я), проявляющие нематоцидную активность в отношении нематод растений, не были выявлены, и все еще трудно получить коммерчески успешные препараты из этих резистентных растений или придать резистентность сельскохозяйственным культурам, важным с экономической точки зрения, таким как соя или хлопчатник.

Генетическая резистентность к некоторым нематодам встречается в некоторых коммерческих культурах (например, в сое), но число таких культур, их желательные агрономические признаки и резистентность ограничены. Кроме того, получение коммерческих видов с резистентностью к нематодам традиционной селекцией растений на основе генетической рекомбинации через половое скрещивание является медленным процессом и зачастую дополнительно затруднено отсутствием подходящей зародышевой плазмы.

Химический способ контроля паразитарных нематод растений остается важным для многих зерновых культур, у которых отсутствует адекватная природная резистентность или резистентность трансгенного происхождения. На отраслевых рынках экономические потери вследствие заражения паразитарными нематодами особенно высоки в производстве земляники, бананов и других высокоценных овощей и фруктов. На огромных посевных площадях важных сельскохозяйственных культур самые значительные повреждения от нематод наблюдаются в сое и хлопке. Однако страдает от значительного заражения паразитирующими нематодами и множество других культур, в том числе картофель, перец, лук, цитрусовые, кофе, сахарный тростник, тепличные декоративные растения и дернообразующие травы полей для гольфа.

Нематоциды, предназначенные для применения в современном сельском хозяйстве, должны обладать высокой эффективностью, широким спектром активности в отношении нематод различных видов, а также не должны быть токсичными по отношению к нецелевым организмам.

Нематодные паразиты позвоночных (например, человека, домашнего скота и домашних животных) включают круглые глисты пищеварительного тракта, анкилостомы, острицы, хлыстовики и филярии. Они могут передаваться различными путями, включая загрязнение воды, проникновение через кожу, укусы насекомых или проглатывание загрязненной пищи.

У домашних животных контроль нематод или "дегельминтизация" имеет большое значение для экономической эффективности работы животноводов и является неотъемлемой частью ветеринарного ухода за любимыми домашними животными. Паразитарные нематоды вызывают смертность животных (например, нематоды собак и кошек, обитающие в сердце или в токе крови) и распространение болезней в результате ингибирования паразитами у инфицированного животного способности поглощать питательные вещества. Недостаток питательных веществ, вызванный паразитами, приводит к заболеванию и ведет к задержке роста у домашнего скота и любимых домашних животных. Например, в стадах крупного рогатого и молочного скота единственное невылеченное заражение коричневым желудочным червем может неизменно снижать способность животного превращать пищу в мышечную массу или молоко.

Потребность в новых противоглистных средствах и вакцинах для контроля паразитарных нематод животных обусловлена двумя факторами. Во-первых, некоторые из более широко распространенных видов паразитарных нематод крупного рогатого скота вырабатывают резистентность к противоглистным лекарственным средствам, доступным в настоящее время, а это означает, что данные лекарственные средства теряют свою эффективность. Развитие такой резистентности не является неожиданным, поскольку доступными являются несколько эффективных противоглистных лекарственных средств, и большинство из них постоянно применяется. Некоторые виды паразитов выработали резистентность к большинству противоглистных лекарственных средств (Geerts et al. (1997), *Parasitology Today*, 13:149-151; Prichard (1994), *Veterinary Parasitology*, 54:259-268). Тот факт, что многие из противоглистных лекарственных средств обладают сходными механизмами действия, усложняет существо дела, поскольку потеря чувствительности паразита к одному лекарственному средству зачастую сопровождается и побочной резистентностью - т.е. резистентностью к другим лекарственным средствам того же класса (Sangster & Gill (1999), *Parasitology Today*, 15(4):141-146). Во-вторых, имеются некоторые проблемы с токсичностью основных соединений, доступных в настоящее время.

Заражения паразитарными нематодными червями приводят к значительной смертности и заболеваемости также у людей, особенно в тропических регионах Африки, Азии и Америки. Всемирной Организацией Здравоохранения было подсчитано, что инфицированы 2,9 миллиарда людей, и в некоторых регионах 85% населения являются носителями гельминтов. Несмотря на то что смертность является редкой относительно количества инфицированных, заболеваемость значительна и конкурирует с диабетом и раком легких в соответствии с показателем "годы жизни, утраченные вследствие нетрудоспособности" (disability adjusted life year - DALY).

Примеры паразитарных нематод человека включают кривоголовки, филярии и острицы. Кривоголовки (1,3 миллиарда инфекций) являются основной причиной анемии у миллионов детей, что приводит к задержке роста и ухудшению умственного развития. Филярии проникают в лимфатическую систему, вызывая перманентное распухание и деформирование конечностей (слоновость), и в глаза, вызывая африканскую речную слепоту. Аскариды *Ascaris lumbricoides*, обитающие в толстой кишке, инфицируют

более одного миллиарда людей во всем мире и вызывают нарушение питания или обструктивную болезнь кишечника. В развитых странах острицы являются распространенными гельминтами и зачастую передаются через детей в детских дошкольных учреждениях.

Даже при бессимптомных паразитарных инфекциях нематоды все еще могут лишать организм хозяин полезных питательных веществ и повышать способность других организмов производить вторичные инфекции. В некоторых случаях инфекции могут вызывать ослабляющие здоровье заболевания и могут приводить к анемии, диарее, обезвоживанию организма, потере аппетита или смерти.

Несмотря на некоторые успехи при получении доступных лекарственных средств в здравоохранении и почти устранение одной тропической нематоды (ришты), большинство нематодных инфекций остаются неразрешимыми проблемами. Например, лечение акилостомидоза противоглистными лекарственными средствами не обеспечило адекватного контроля в регионах с высокой заболеваемостью, поскольку после лечения происходит быстрое повторное заражение. Фактически в течение последних 50 лет, в то время как интенсивность зараженности в Соединенных Штатах, Европе и Японии падает, общее число заражений равняется вместе с ростом населения мира. Крупномасштабные инициативы региональных правительств, Всемирная Организация Здравоохранения, благотворительные организации и фармацевтические компании в настоящее время предпринимают попытки взять под контроль инфекции нематод доступными на сегодняшний день средствами, включая три программы контроля Onchocerciasis (речная слепота) в Африке и Америке с использованием ивермектина и направленного контроля; Международное общество борьбы с лимфатическим филяриатозом с использованием DEC, албендазола и ивермектина; очень успешную Программу уничтожения ришты. До разработки безопасных и эффективных вакцин для профилактики заражения нематодами противогельминтные лекарственные средства будут продолжать использоваться для контроля и лечения нематодных паразитарных инфекций у людей и домашних животных.

В данной области техники были описаны некоторые инсектицидные оксазолы (патент США № 4791124) и триазолы (патент США № 4908357), а также нематоцидные пиразолы (патент США № 6310049). Настоящее изобретение относится к другим новым оксазолам, оксадиазолам и тиадиазолам с неожиданно высокой нематоцидной активностью, сравнимой с эффективностью стандартных коммерческих препаратов. Коммерческий уровень нематоцидной эффективности оксазолы, оксадиазолы и тиадиазолы ранее не проявляли. Важно, что эти соединения проявляют активность широкого спектра в отношении нематод и безопасны для нецелевых организмов.

В патенте США № 4791124 впервые описаны некоторые оксазолы и триазолы, обладающие нематоцидной активностью в отношении *Meloidogone incognita* (корневой галловой нематоды) в концентрации 10 частей на миллион. Однако соединения не были титрованы до более низких доз, и, как можно видеть из табл. 1D настоящего описания, некоторые аналоги триазола, которые проявили высокую эффективность при 8 м.д., по эффективности не сопоставимы с коммерческими стандартами и не обладают подходящей нематоцидной активностью при 1 м.д.

В патенте США № 6310049 описываются некоторые нематоцидные пиразолы с активностью в отношении яванской галловой нематоды. Было показано, что несколько пиразоловых соединений обладает активностью при 100 м.д. в испытании *in vitro* и небольшая подгруппа соединений проявляет активность при 50 м.д. в почве в тепличном испытании. Одно соединение заявлено как обладающее активностью при 20 м.д. в теплице и единственное соединение как обладающее активностью при 5 м.д. Непонятно, обладает ли какое либо из этих соединений эффективностью, сравнимой с коммерческими стандартами, т.е. при 1 м.д. Как можно видеть из табл. 1D в настоящем описании, нематоцидная активность для 3-(фуран-2-ил)-5-фенил-1H-пиразола представлена при 8 м.д., а не при 1 м.д., в то время как множество оксазолов и оксадиазолов обладают нематоцидной активностью, сравнимой с коммерческими стандартами при 1 м.д.

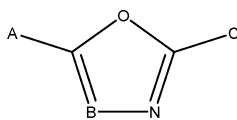
Некоторые производные оксадиазола, содержащие замещенные фурановые или теофеновые циклы, а не незамещенные фурановые или теофеновые циклы, описаны как соединения, индуцирующие апоптоз и применимые в качестве химиотерапевтических лекарственных средств при некоторых видах рака (Zhang et al., 2005, J. Med. Chem., 48(16):5215-23). Несмотря на некоторое внешнее химическое сходство, нематоцидные аналоги согласно настоящему изобретению не стимулируют апоптоз в клетках млекопитающих и обладают одинаковой эффективностью в отношении нематоды *C.elegans* дикого типа и мутантов *ced-3* или *ced-4 C.elegans*, неполных в апоптозе. Следовательно, указанные аналоги структурно и функционально отличаются от оксадиазолов, вызывающих апоптоз, которые описаны в патенте США № 7041685 (Cai et al.).

Сущность изобретения

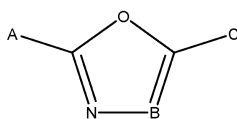
В изобретении раскрыты способы контроля нематод, которые инфицируют растения или части растений. Нематоды, которые паразитируют на животных, также можно контролировать с использованием способов и соединений, раскрытых в настоящем изобретении.

В изобретении описан способ контроля растительных паразитарных нематод, включающий нанесение композиции на растение, семена или почву, где композиция содержит эффективное количество соединения формул I, II или их соли

034172



Формула I



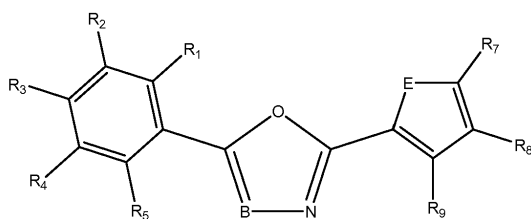
Формула II

где А представляет собой фенил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN и C(H)O;

В представляет собой C(H); и

С представляет собой фуранил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH₃, OCF₃.

В предпочтительном варианте способа, где композиция содержит соединение формулы Ia или его соль



Формула Ia

где R₁ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ и OCF₃;

R₂ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF₃;

R₃ выбран из водорода, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN и C(H)O;

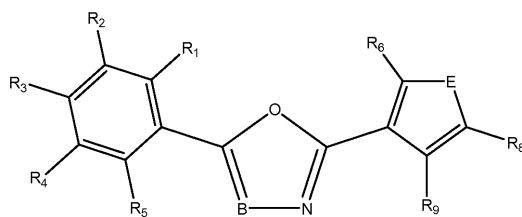
R₇ и R₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и фтора;

R₉ выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH₃ и OCF₃;

В представляет собой C(H); и

Е представляет собой O.

В более предпочтительном варианте способа композиция содержит соединение формулы Ib или его соль



Формула Ib

где R₁ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ и OCF₃;

R₂ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF₃;

R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN и C(H)O;

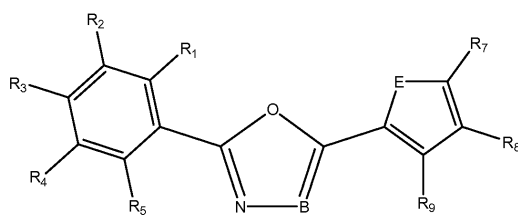
R₈ выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

R₆ и R₉ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH₃ и OCF₃;

В представляет собой C(H); и

Е представляет собой O.

В еще предпочтительном варианте способа композиция содержит соединение формулы IIa или его соль



Формула I Ia

где R_1 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 ;

R_2 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF_3 ;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN и C(H)O ;

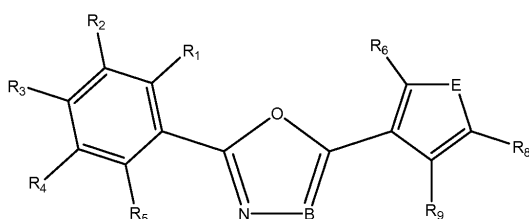
R_7 и R_8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и F;

R_9 выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH_3 и OCF_3 ;

B представляет собой C(H); и

E представляет собой O.

В наиболее предпочтительном варианте способа композиция содержит соединение формулы I Ib, или его соль



Формула I Ib

где R_1 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 ;

R_2 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF_3 ;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN и C(H)O ;

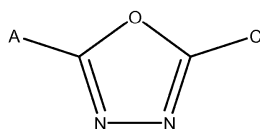
R_8 выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH_3 и OCF_3 ;

B представляет собой C(H); и

E представляет собой O.

В настоящем изобретении также описан способ контроля растительных паразитарных нематод, включающий нанесение композиции на растение, семена или почву, где композиция содержит эффективное количество соединения формулы III или его соль



Формула III

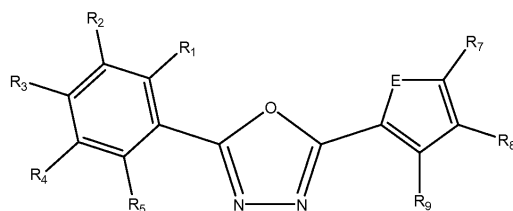
где A представляет собой фенил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CF_3 , CH_3 , OCF_3 , OCH_3 , CN и C(H)O ; и

C представляет собой тиенил или фуранил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CH_3 и OCF_3 .

В предпочтительном варианте C представляет собой тиенил.

В более предпочтительном варианте C представляет собой фуранил.

В еще более предпочтительном варианте композиция содержит соединение формулы IIIa или его соль

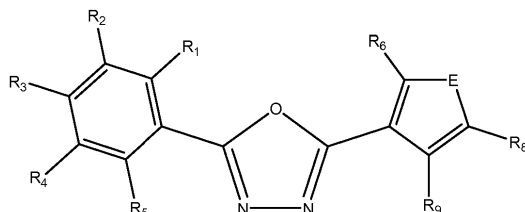


Формула IIIa

где R_1 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 ;

R_2 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF_3 ;
 R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN и $C(H)O$;
 R_7 и R_8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и фтора;
 R_9 выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH_3 и OCF_3 ; и
 E представляет собой O или S.

В наиболее предпочтительном варианте способа композиция содержит соединение формулы IIIb или его соль



Формула IIIb

где R_1 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 ;
 R_2 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF_3 ;
 R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN и $C(H)O$;
 R_8 выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;
 R_6 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH_3 и OCF_3 ; и
 E представляет собой O или S.

В более предпочтительном варианте способа E представляет собой S.

В еще более предпочтительном варианте способа E представляет собой O.

В более предпочтительном варианте способа композиция включает поверхностно-активное вещество.

В еще более предпочтительном варианте способа композиция включает соразтворитель.

В более предпочтительном варианте способа композиция включает один или несколько инсектицидов, фунгицидов, гербицидов или других пестицидов.

В наиболее предпочтительном варианте способа инсектицид, фунгицид, гербицид или другой пестицид выбран из группы, состоящей из авермектина, ивермектина, милбемицина, имидаклоприда, алдикарба, оксамила, фенамифоса, фостиазата, метам-натрия, этридиязола, пентахлорнитробензола (ПХНБ), флутоланила, металаксила, мефеноксама, фосетил-алюминия, силтиофама, флудиоксонила, миклобутанила, азоксистробина, хлороталонила, пропиконазола, тебуконазола, пираклостробина, трифлорисульфурона, глифосата и галосульфурона.

В более предпочтительном варианте способа растительная паразитарная нематода выбрана из *M.incognita*, *H.glycines*, *B.longicaudatus*, *H.contortus*, *A.suum* и *B.malayii* или где растительная паразитарная нематода представляет собой нематоду одного из следующих родов: *Pratylenchus*, *Heterodera*, *Globodera*, *Meloidogyne*, *Rotylenchulus*, *Hoplolaimus*, *Belonolaimus*, *Longidorus*, *Paratrichodorus*, *Ditylenchus*, *Xiphinema*, *Helicotylenchus*, *Radopholus*, *Hirschmanniella*, *Tylenchorhynchus* и *Trichodorus*.

В предпочтительном варианте способа композицию наносят на семена.

Настоящее изобретение также относится к семенам, имеющим нематоцидное покрытие, содержащее соединение формулы I, II, III или его соль.

Настоящее изобретение также относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из

5-(4-фторфенил)-2-(фуран-2-ил)оксазола;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(тиен-2-ил)оксазола;
 2-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(тиен-2-ил)оксазола;
 5-(4-хлорфенил)-2-(фуран-3-ил)оксазола; или
 2-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1,3,4-оксадиазола.

Способ борьбы с растительными паразитарными нематодами, включающий нанесение на растение, семена или почву композиции, содержащей эффективное количество соединения выбранного из группы, состоящей из

5-(4-фторфенил)-2-(фуран-2-ил)оксазола;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(тиен-2-ил)оксазола;
 2-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(тиен-2-ил)оксазола;
 5-(4-хлорфенил)-2-(фуран-3-ил)оксазола; или
 2-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1,3,4-оксадиазола.

В некоторых случаях нематоцидная композиция дополнительно включает водное поверхностно-активное вещество. Примеры поверхностно-активных веществ, которые могут использоваться, включают Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Physan и Toximul TA 15. В некоторых случаях нематоцидная композиция дополнительно включает добавку, повышающую проницаемость (например,

циклодекстрин). В некоторых случаях нематоцидная композиция дополнительно включает соразстворитель. Примеры соразстворителей, которые могут использоваться, включают этиллактат, смеси метилсоевой/этиллактат (например, Steposol), используемые в качестве соразстворителей, изопропанол, ацетон, 1,2-пропандиол, *n*-алкилпирролидоны (например, серия препаратов Agsolex), масло нафтеновой основы (например, aromatic 200) или минеральное масло (например, керосин). В некоторых случаях нематоцидная композиция дополнительно включает другой пестицид (например, нематоцид, инсектицид или фунгицид), такой как авермектин (например, ивермектин), милбемицин, имидаклоприд, алдикарб, оксамил, фенамифос, фостиазат, метам-натрий, этридиязол, пентахлорнитробензол (ПХНБ), флутоланил, металаксил, мефеноксам и фосетил-алюминий. Фунгициды, которые могут применяться, включают, но без ограничения, силтиофам, флудиоксонил, миклбутанил, азоксистробин, хлороталонил, пропиконазол, тебуконазол и пиракlostробин. Композиция также может включать гербициды (например, трифлорисульфурон, глифосат, галосульфурон) и другие химические соединения для контроля болезней растений (например, хитозан).

Настоящее изобретение относится также к способу контроля нежелательной паразитарной нематоды (например, нематод, отличных от *C.elegans*), указанный способ включает введение позвоночным, в растения, семена или почву нематоцидной композиции, включающей соединение любой из формул, описанных в изобретении, в любой из нематоцидных композиций, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых случаях нематода заражает растения, и нематоцидная композиция наносится на почву или на растения. В некоторых случаях нематоцидная композиция наносится на почву перед посадкой. В некоторых случаях нематоцидная композиция наносится на почву после посадки. В некоторых случаях нематоцидная композиция наносится на почву с использованием капельной системы. В некоторых случаях нематоцидная композиция наносится в почву с использованием системы пропитывания раствором (насыщения раствором). В некоторых случаях нематоцидная композиция наносится на корни растений или листву растений (например, листья, стебли). В некоторых случаях нематоцидная композиция запаивается в почву или вносится в борозду. В некоторых случаях нематоцидная композиция наносится на семена. В некоторых случаях нематодный паразит заражает позвоночное.

Способы, описанные в настоящем изобретении, особенно ценны для контроля нематод, воздействующих на корни целевых растений сельскохозяйственных культур, декоративных культур и дерновых злаков. Целевыми сельскохозяйственными культурами могут быть, например, соя, хлопчатник, кукуруза, табак, пшеница, земляника, томаты, бананы, сахарный тростник, сахарная свекла, картофель или цитрус.

Термин "галоген" относится к любому радикалу фтора, хлора, брома или йода.

Термин "алкил", когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалам с прямой и разветвленной цепью, содержащим до десяти атомов углерода. Типичные C1-10 группы включают метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, 3-пентильную, гексильную и октильную группы, которые могут быть необязательно замещенными.

Термин "алкенил", когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, означает радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий 2-10 атомов углерода, если длина цепи не ограничена, и включающий по меньшей мере одну двойную связь между двумя атомами углерода в цепи. Типичные алкенильные группы включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил и 2-бутенил.

Термин "алкинил", когда используется в настоящем описании, означает радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий 2-10 атомов углерода, если длина цепи не ограничена, в котором между двумя атомами углерода в цепи находится, по меньшей мере, одна тройная связь. Типичные алкинильные группы включают этинил, 1-пропинил, 1-метил-2-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил и 2-бутинил.

Термин "алкоксигруппы" относится к группам, которые содержат атом кислорода, замещенный одной из C1-10 алкильных групп, указанных выше, которые могут быть необязательно замещенными.

Термин "алкилтиогруппы" относится к группам, которые содержат атом серы, замещенный одной из C1-10 алкильных групп, указанных выше, которые могут быть необязательно замещенными. Они также включают сульфоксиды и сульфоны таких алкилтиогрупп.

Термин "аминогруппы" включает $-NH_2$, $-NHR_{15}$ и $-NR_{15}R_{16}$, где R_{15} и R_{16} представляют собой C1-10 алкильные или циклоалкильные группы, или R_{15} и R_{16} вместе с атомом N образуют циклическую структуру, такую как пиперидин, или R_{15} и R_{16} вместе с атомом N и другими группами образуют цикл, такой как пиперазин. Алкильная группа может быть необязательно замещенной.

Термин "арил", когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, относится к моноциклическим, бициклическим или трициклическим ароматическим группам, содержащим от 6 до 14 атомов углерода в цикле.

Обычные арильные группы включают C6-14 арил, предпочтительно C6-10 арил. Типичные C6-14 арильные группы включают фенильную, нафтильную, фенантренильную, антраценильную, инденильную, азуленильную, бифенильную, бифениленильную и флуоренильную группы.

Циклоалкильные группы представляют собой C3-8 циклоалкил. Типичные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "арилалкил", когда используется в настоящем описании, относится к любой из упомянутых выше С1-10 алкильных групп, замещенной любой из упомянутых выше С6-14 арильных групп. Предпочтительно, арилалкильная группа представляет собой бензил, фенэтил или нафтилметил.

Термин "арилалкенил", когда используется в настоящем описании, относится к любой из упомянутых выше алкенильных групп, замещенной любой из упомянутых выше С6-14 арильных групп.

Термин "арилалкинил", когда используется в настоящем описании, относится к любой из упомянутых выше С2-10 алкинильных групп, замещенной любой из упомянутых выше С6-14 арильных групп.

Термин "арилокси", когда используется в настоящем описании, означает атом кислорода, замещенный одной из упомянутых выше С6-14 арильных групп, которые могут быть необязательно замещенными. Обычные арилоксигруппы включают фенокси и 4-метилфенокси.

Термин "арилалкокси", когда используется в настоящем описании, означает любую из упомянутых выше С1-10 алкоксигрупп, замещенную любой из упомянутых выше арильных групп, которые могут быть необязательно замещенными. Примеры арилалкоксигрупп включают бензилокси и фенэтилокси.

Примеры галогеналкильных групп включают С1-10 алкильные группы, замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов фтора, хлора, брома или йода, например фторметильную, дифторметильную, трифторметильную, пентафторэтильную, 1,1-дифторэтильную, хлорметильную, хлорфторметильную и трихлорметильную группы.

Термин "ациламино (ациламино) группы" включает любой С1-6 ацил(алканоил), присоединенный к атому азота аминогруппы, например ацетамино, хлорацетамино, пропионамино, бутаноиламино, пентаноиламино и гексаноиламино, а также арил-замещенные С1-6 ациламиногруппы, например бензоиламино и пентафторбензоиламино.

Термин "ацилоксигруппа" относится к любому С1-6 ацилу (алканоилу), присоединенному к окси(-О)-группе, например фторилокси, ацетокси, пропиоилокси, бутаноилокси, пентаноилокси и гексаноилокси.

Термин "гетероцикл", когда используется в настоящем описании, означает насыщенную или частично насыщенную 3-7-членную моноциклическую или 7-10-членную бициклическую систему, которая состоит из атомов углерода и включает от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей атомы О, N и S, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными, атом азота может быть необязательно кватернизованным, указанные группы включают любую бициклическую группу, в которой любой из указанных гетероциклов конденсирован с бензольным кольцом, и гетероцикл может быть замещенным по атому углерода или атому азота, если полученное соединение является стабильным.

Обычные насыщенные или частично насыщенные гетероциклические группы включают тетрагидрофуранильную, пиранильную, пиперидинильную, пиперазинильную, пирролидинильную, имидазолидинильную, имидазолинильную, индолинильную, изоиндолинильную, хинуклидинильную, морфолинильную, изохромолинильную, хроманильную, пиразолидинильную, пиразолинильную, тетраоильную и тетрамоильную группы.

Термин "гетероарил", когда используется в настоящем описании, относится к группам, содержащим в цикле от 5 до 14 атомов; 6, 10 или 14 π электронов, совместно используемых в циклической матрице; и содержащим атомы углерода и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из атома кислорода, атома азота или атома серы.

Примеры гетероарильных групп включают тиенил (тиофенил), бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиенил, тиантранил, фурил (фуранил), пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантинил, пирролил, включая, но без ограничения, 2Н-пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил (пиридинил), включая, но без ограничения, 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3Н-индолил, индолил, индазолил, пуринил, 4Н-хинолизинил, изохинолил, хинолил, фтализинил, нафтиридинил, хинозалинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акринидинил, перимидинил, фенантролинил, феназинил, изотиазолил, фенотиазинил, изоксазолил, фуразанил, феноксазинил, 1,4-дигидрохиноксалин-2,3-дион, 7-аминоизокумарин, пиридо[1,2- α]пиримидин-4-он, пиразоло[1,5- α]пиримидинил, включая, но без ограничения, пиразоло[1,5- α]пиримидин-3-ил, 1,2-бензоизоксазол-3-ил, бензимидазолил, 2-оксииндолил и 2-оксобензимидазолил. Когда гетероарильная группа содержит атом азота в цикле, такой атом азота может иметь форму N-оксида, например, пиридил-N-оксид, пиразинил-N-оксид и пиримидинил-N-оксид.

Термин "гетероарилокси", когда используется в настоящем описании, означает кислород, замещенный одной из упомянутых выше гетероарильных групп, которая может быть необязательно замещенной. Гетероарильные группы, которые могут использоваться, включают пиридилокси, пиразинилокси, пирролилокси, пиразолилокси, имидазолилокси и тиофенилокси.

Термин "гетероарилалкокси", когда используется в настоящем описании, означает любую из упомянутых выше С1-10 алкоксигрупп, замещенную любой из упомянутых выше гетероарильных групп, которая может быть необязательно замещенной.

Добавка, повышающая проницаемость, обычно представляет собой добавку, которая способствует

действию активных соединений согласно изобретению.

Соразтворитель (т.е. скрытый растворитель или непрямой растворитель) представляет собой добавку, которая становится эффективным растворителем в присутствии активного растворителя и может улучшить свойства первичного (активного) растворителя.

Композиция может быть получена в концентрированной форме, которая включает небольшое количество воды или не содержит воды. Композиция может разбавляться водой или некоторым другим растворителем перед применением для обработки растений, семян, почвы или позвоночных.

Подробное описание одного или нескольких вариантов осуществления изобретения представлено в прилагающихся чертежах и описании, представленном ниже. Другие отличительные признаки, предметы и преимущества изобретения будут понятны из описания и рисунков, а также из формулы изобретения.

Описания чертежей

Фиг. 1 - галлообразование на корнях растений без химической обработки (осеннее испытание);

фиг. 2 - типичное галлообразование, наблюдаемое у растений, обработанных соединением 4776 в дозе 2 кг/га (осеннее испытание);

фиг. 3 - типичное галлообразование у растений, обработанных соединением 4559 в дозе 2 кг/га (осеннее испытание);

фиг. 4 - типичное галлообразование у растений, обработанных коммерческим нематоцидом оксамиллом в дозе 2 кг/га (осеннее испытание);

фиг. 5 - галлообразование, наблюдаемое у растений без химической обработки (летнее испытание);

фиг. 6 - типичное галлообразование, наблюдаемое у растений, обработанных соединением 5823 в дозе 4 кг/га (летнее испытание);

фиг. 7 - типичное галлообразование, наблюдаемое у растений, обработанных соединением 5938 в дозе 4 кг/га (летнее испытание).

Подробное описание

Далее описаны соединения, некоторые из которых являются аналогами оксазола, оксадиазола и тиадиазола и обладают широким спектром нематоцидной активностью.

Соединения, обладающие нематоцидной активностью, можно наносить на растения экзогенно, например опрыскиванием. Данные соединения также могут применяться в качестве покрытия семян. Соединения могут наноситься на растения или вноситься в окружающую среду растений, которые нуждаются в контроле нематод, или вводиться животным или в корм животных, которые нуждаются в контроле паразитарных нематод. Композиции могут применяться, например, способом пропитывания или капельным способом. При капельном применении соединения могут наноситься непосредственно на основания растений или на почву, находящуюся в непосредственной близости от растений. Соединение может применяться через имеющие место системы капельного орошения. Эта методика особенно применима для хлопчатника, земляники, томатов, картофеля, овощей и декоративных растений. Альтернативно, может использоваться применение системы пропитки (насыщения раствором нематоцида), когда достаточное количество нематоцидной композиции применяется таким образом, что она дренирует в корневую область растений. Методика дренирования может использоваться для различных культур и дерновых трав. Методика дренирования может использоваться для обработки животных. Предпочтительно, нематоцидные композиции вводятся перорально для способствования активности в отношении внутренних паразитарных нематод. Нематоцидные композиции в некоторых случаях могут также вводиться в организм животного-хозяина инъекцией или способами местного применения.

Концентрация нематоцидной композиции должна быть достаточной для контроля паразита без значительной фитотоксичности для целевого растения или избыточной токсичности для животного-хозяина. Соединения, описанные в настоящем изобретении, обладают хорошим "терапевтическим окном".

Заявителями было неожиданно установлено, что некоторые аналоги оксазола, оксадиазола и тиадиазола (например, 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(тиофен-2-ил)оксазол, 3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол, 3-(2,4-дихлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол) обладают нематоцидной эффективностью, сравнимой с активностью стандартных фосфорорганических и карбаматных нематоцидных препаратов, и проявляют превосходную селективность в отношении нематод растений и животных. Таким образом, данные аналоги предоставляют соединения, применимые для контроля паразитарных нематод.

Нематоцидные средства, описанные в изобретении, могут применяться в сочетании с другими пестицидными средствами. Второй пестицид может, например, применяться одновременно или последовательно. Такие пестициды могут включать, например, авермектины, используемые для животных.

Упомянутые выше нематоцидные композиции могут применяться для лечения болезней или инфекций, вызванных, например (но без ограничения), нематодами следующих родов: *Anguina*, *Ditylenchus*, *Tylenchorhynchus*, *Pratylenchus*, *Radopholus*, *Hirschmanniella*, *Nacobbus*, *Hoplolaima*, *Scutellonema*, *Rotylenchus*, *Helicotylenchus*, *Rotylenchulus*, *Belonolaima*, *Heterodera*, другие гетеродериды, *Meloidogyne*, *Crictonemoides*, *Hemicycliophora*, *Paratylenchus*, *Tylenchulus*, *Aphelenchoides*, *Bursaphelenchus*, *Rhadinaphelenchus*, *Longidorus*, *Xiphinema*, *Trichodorus* и *Paratrachodorus*, *Dirofilaria*, *Onchocerca*, *Brugia*, *Acanthocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Anchlostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*,

Cooperia, Crenosoma, Dictyocaulus, Dioctophyme, Dipetalonema, Dracunculus, Enterobius, Filaroides, Haemonchus, Lagochilascaris, Loa, Mansonella, Muellerius, Necator, Nematodirus, Oesophagostomum, Ostertagia, Parafilaria, Parascaris, Physaloptera, Protostrongylus, Setaria, Spirocerca, Stephanogilaria, Strongyloides, Strongylus, Thelazia, Toxascaris, Toxocara, Trichinella, Trichostrongylus, Trichuris, Uncinaria и Wuchereria. Особенно предпочтительными являются нематоды, включающие *Dirofilaria*, *Onchocerca*, *Brugia*, *Acanthocheilonema*, *Dipetalonema*, *Loa*, *Mansonella*, *Parafilaria*, *Setaria*, *Stephanofilaria* и *Wuchereria*, *Pratylenchus*, *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Paratylenchus*. Еще более предпочтительными видами нематод являются *Ancylostoma caninum*, *Haemonchus contortus*, *Trichinella spiralis*, *Trichuris muris*, *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria tenuis*, *Dirofilaria repens*, *Dirofilaria ursi*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Strongyloides ratti*, *Parastrongyloides trichosuri*, *Heterodera glycines*, *Globodera pallida*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne incognita* и *Meloidogyne arenaria*, *Radopholus similis*, *Longidorus elongatus*, *Meloidogyne hapla* и *Pratylenchus penetrans*.

Таким образом, представленные далее примеры должны рассматриваться только как иллюстративные, а не ограничивающие область изобретения. Все публикации, приведенные в настоящем описании, введены в описание во всей полноте в виде ссылок.

Примеры

Пример 1. Исследование нематоцидной активности нескольких соединений в отношении *M. incognita* при испытании в теплице небольшого размера.

Общее описание.

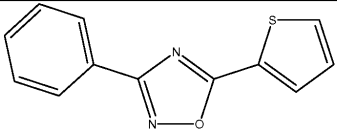
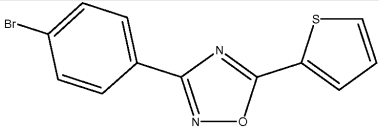
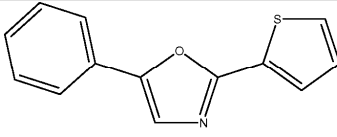
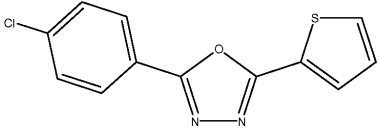
Испытываемое соединение растворяют в ацетоновом растворе и добавляют в воду. Пророщенные семена огурца помещают в пробирку с сухим песком и сразу после этого добавляют раствор химического соединения в воде. Спустя 24 ч в пробирку добавляют яйца *Meloidogyne incognita* и через 10-12 дней обследуют корни растения для количественной оценки нематодного галлообразования.

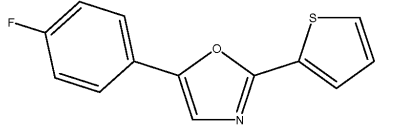
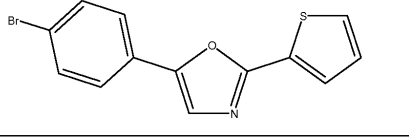
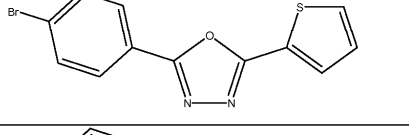
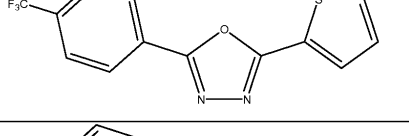
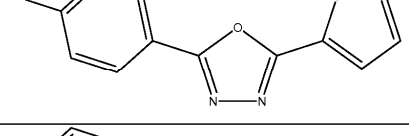
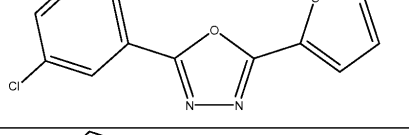
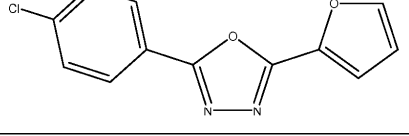
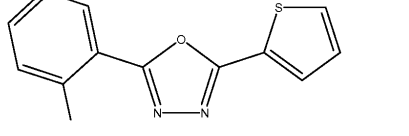
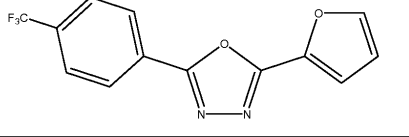
Методика.

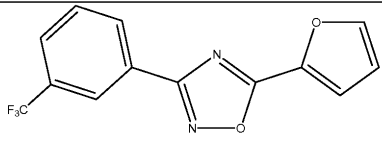
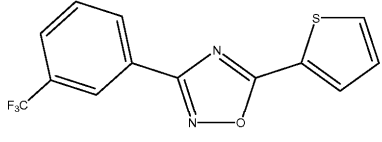
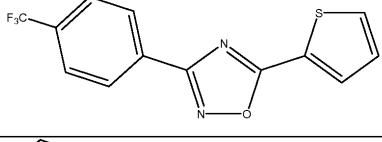
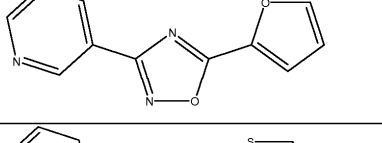
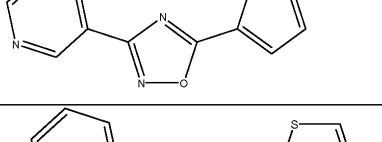
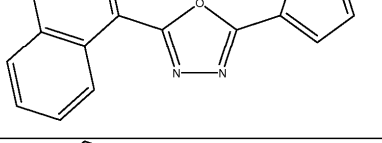
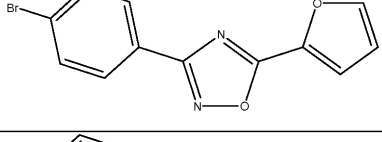
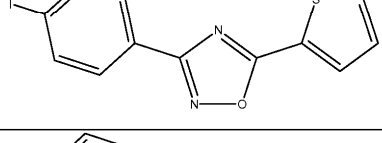
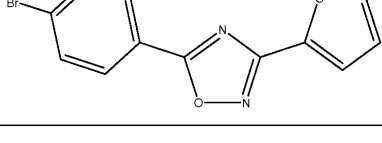
Семена огурца проращивают в течение 3 дней во влажных бумажных полотенцах. Подходящая рассада должна иметь ростки длиной от 3 до 4 см и начинающие формироваться боковые корни. Исходные растворы химических соединений приготавливают в смеси ацетона и Triton X100 (412 мг в 500 мл), конечная концентрация соединения составляет 5 мг/мл. После этого исходный раствор химического соединения вносят в смесь 10 мл деионизированной воды и 10 мл Triton X100 и тщательно смешивают. Испытание каждого соединения проводят трижды. В каждую пробирку добавляют 10 мл сухого песка. На данном этапе визуально определяют растворимость химического соединения и записывают либо в м.д. (осадки в виде крупных частиц), либо определяют как мутность (осадки в виде мелкодисперсных частиц).

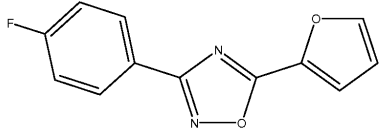
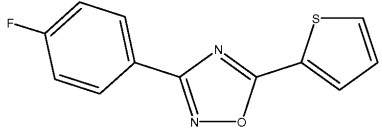
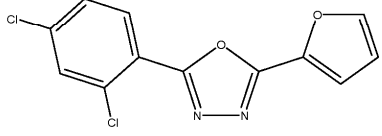
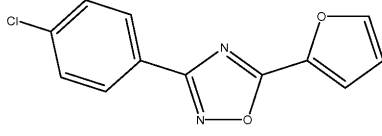
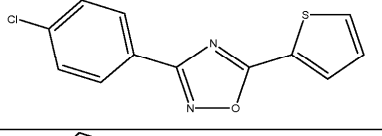
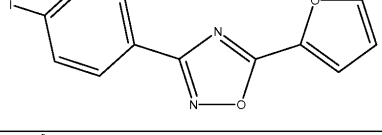
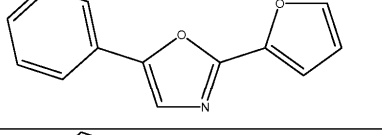
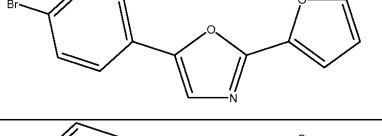
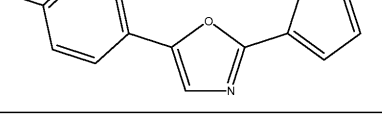
Рассаду высаживают, переворачивая пробирку и располагая проросток таким образом, чтобы семядоли находились точно над песком и затем снова переворачивают, чтобы закрыть первичные корешки песком. В каждую пробирку добавляют 3,3 мл смеси вода/химическое соединение и пробирки помещают на штативы под источники флуорисцентного излучения. Через два дня после посадки пробирки инокулируют 500 яйцами червя *M. Incognita*, добавляя их в каждую пробирку в 50 мкл деионизированной или ключевой воды. Затем пробирки выдерживают под источниками флуорисцентного света при комнатной температуре и смачивают 1 мл деионизированной воды по необходимости, обычно дважды в течение испытания. Сбор растений огурца проводят через 10-12 дней после инокулирования, смывая песок с корней. Определение размера корневых галлов и визуальное определение фитотоксичности проводят с использованием следующих шкал: Шкала количественной оценки размера галлов (галл: % массы корневых галлов): 0=0-5%; 1=6-20%; 2=21-50% и 3=51-100%. Затем вычисляют среднее значение размера корневых галлов трех опытов: зеленая=0,33 (галлы отсутствуют); желтая=0,67-1,33 (умеренное галлообразование); оранжевая=1,67-2,33 (среднее галлообразование); красная=2,67-3,00 (значительное галлообразование). Устанавливают также шкалу визуальной выявляемой фитотоксичности (vis. tox.; визуальное снижение массы корней по сравнению с контролем): rs1=умеренное замедление развития корней; rs2=среднее замедление развития корней; rs3=значительное замедление развития корней.

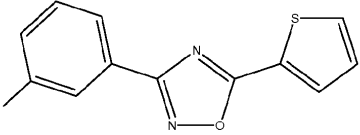
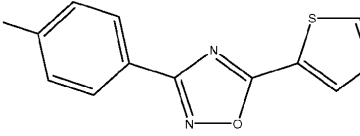
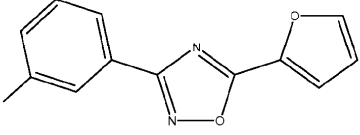
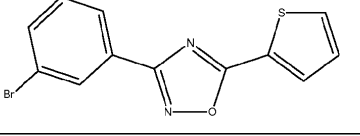
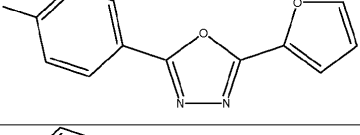
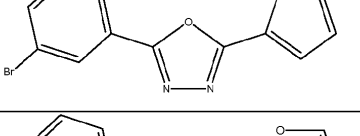
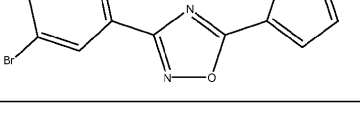
Таблица 1А. Высокоэффективные аналоги оксадиазола, оксазол-2-тиофена и -2-фурана, демонстрирующие примеры замещений, совместимых высокой активностью

Название	Аналог	Галлообразование при обработке в концентрации 8 м.д.
1822		0
1846		0
4417		0.33
4559		0

4775		0
4776		0
4948		0
4971		0.67
5006		0
5012		0.67
5082		1.67
5090		1.67
5132		1.33

5181		0.33
5212		1
5213		0.33
5292		0.67
5297		0.33
5456		0.67
5467		0
5468		1
5475		1.33

5478		0
5479		0
5499		0
5523		0
5527		0.67
5556		0.33
5586		0.67
5587		0
5618		1.33

5622		0
5623		0
5625		0.33
5663		0
5666		1.33
5671		0.67
5672		0
Оксамил		0.67 (1 м.д.)

Множество единственных замещений на или в шестичленном ароматическом цикле (например, на пиридине или пиазине вместо фенила) фенил-2-фуран- или фенил-2-тиофеноксадиазолов и оксазолов может сочетаться с высокой нематоцидной активностью. Примеры предпочтительных единственных замещений включают галогены, CH_3 , CF_3 и OCH_3 , особенно в пара-положении (4 положении) фенильного цикла. Фенильный цикл также может быть замещенным множеством заместителей до известной степени, совместимой с высокой нематоцидной эффективностью. Система нумерации атомов в цикле представлена ниже

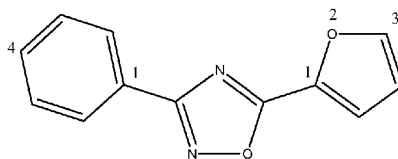
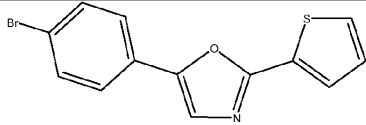
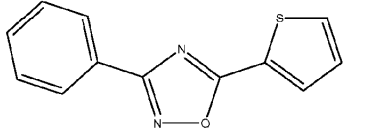
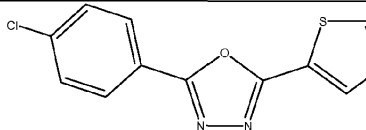
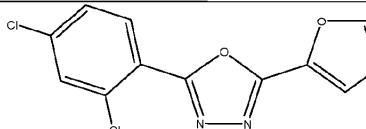
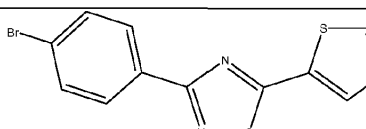
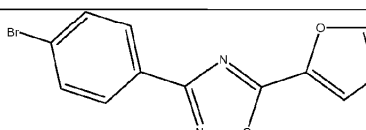
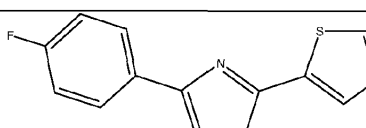
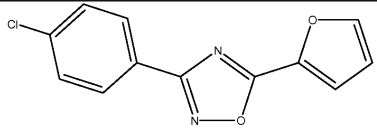
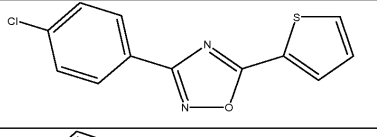
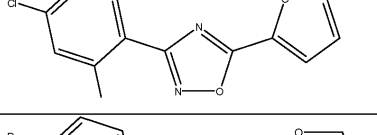
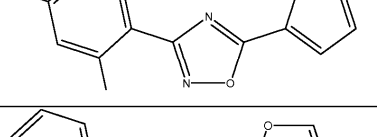
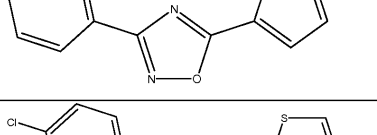
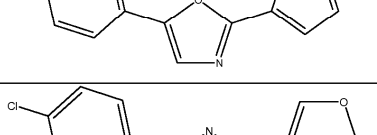
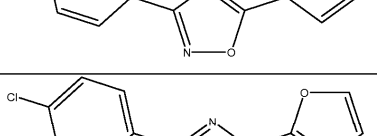
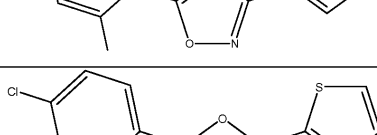
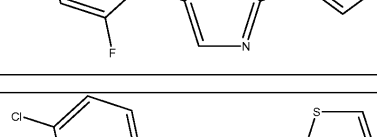
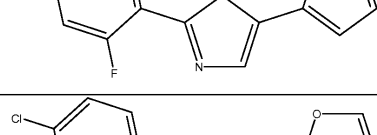
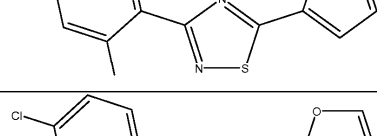
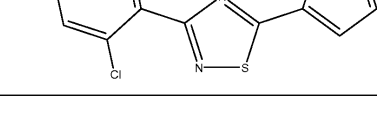


Таблица 1В. Примеры аналогов триадиазола, оксадиазола и оксазола, обладающих нематоцидной активностью с эффективностью, сравнимой с эффективностью коммерческих стандартных нематоцидов

Название	Аналог	Оценки галлообразования при испытании в концентрации 1 м.д.*
4776		1 ^a , 1 ^b , 0.33 ^c , 0.33 ^d
1822		0.33 ^a , 0.67 ^b , 0.33 ^c , 0 ^d
4559		1 ^a
5499		1 ^a
1846		1.33 ^a , 0.67 ^b
5467		1.67 ^a , 1.33 ^b
5479		1 ^a , 0.67 ^b

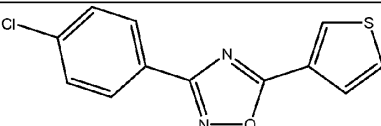
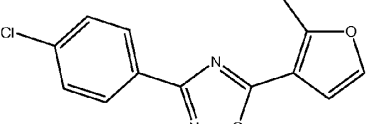
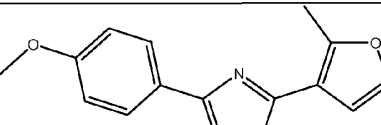
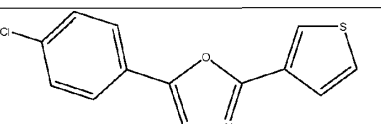
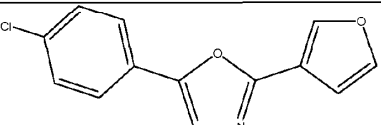
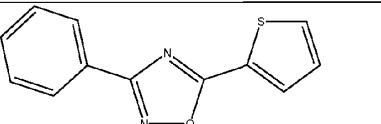
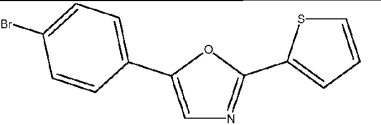
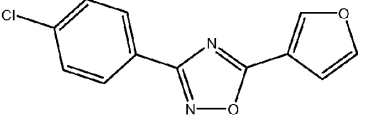
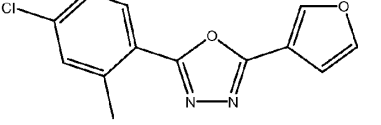
5523		1 ^a , 1.33 ^b
5527		1.67 ^a , 1 ^b
5823		1.67 ^a , 0.33 ^b , 0.33 ^c
5825		0 ^a , 0.33 ^b
5383		1.33 ^a
5864		1 ^a
5882		0.67 ^a
5969		1 ^e
5915		0.33 ^e
5970		1 ^e
5938		0.67 ^e
5960		0.33 ^e
Оксамил		0.67 ^a , 1 ^b , 1.33 ^c , 1.33 ^d , 1 ^e
Фенамифос		0 ^c , 0 ^d , 0 ^e

*Данные, обозначенные одинаковыми буквами, получены в одном и том же испытании.

Некоторые фенил-2-фуран- и фенил-2-тиофеноксадиазолы, оксазолы и триадиазолы обладают нематодной эффективностью, эквивалентной эффективности коммерческого карбаматного нематоцида ок-

самила и эффективности коммерческого фосфорорганического нематоцида фенамифоса. Оксамил и фенамифос являются высокотоксичными соединениями, классифицированными как соединения с токсичностью Класа I в соответствии с классификацией Агентства по защите окружающей среды США. Заслуживает внимания и тот факт, что некоторые производные, содержащие множество заместителей, обладают, главным образом, нематоцидной активностью.

Таблица 1С. Нематоцидная активность 3-фуран- и 3-тиофен-аналогов

Название	Аналог	Оценки галлообразования при испытании в концентрации 1 м.д.*
5885		1 ^a
5867		1 ^a
5869		1 ^a
5886		1.33 ^b
5887		1 ^b
1822		0 ^a , 0.33 ^b
4776		1 ^a , 0.33 ^b , 1 ^c
5882		0.67 ^c
5876		1.67 ^c
Оксамил		1.33 ^a , 1 ^b , 0.67 ^c

*Данные, обозначенные одинаковыми буквами, получены в одном и том же испытании.

Высокую нематоцидную активность проявляют не только 2-фуран и 2-тиофен-аналоги, но и 3-фуран- и 3-тиофен-производные. Оказалось также, что допустимы некоторые замещения на 5-членном тиофеновом или фурановом цикле.

Таблица 1D. Сравнение нематоцидных оксазолов и оксадиазолов с нематоцидными пиразолами и тиазолами

Название	Производное	Оценки галлообразования при испытании в концентрации 8 м.д.*	Оценки галлообразования при испытании в концентрации 1 м.д.*
5725		1.33 ^a	3 ^a
5735		0 ^a	2 ^a
5738		0 ^a	1.33 ^a
5741		0 ^a	1 ^a
4776		0 ^a	0 ^a
1822		0 ^a	1.33 ^a
5663		0 ^b	1.67 ^b
1787		1.67 ^b	3 ^b
5645		0 ^b	2 ^b
Оксамил			1.33 ^a , 1 ^b

*Данные, обозначенные одинаковыми буквами, получены в одном и том же испытании.

Аналоги оксазола и оксадиазолов согласно настоящему изобретению показывают значительное повышение нематоцидной активности по сравнению с нематоцидной активностью пиразолов или тиазолов.

Пример 2. Общие методики тепличных испытаний.

Посадка и выращивание сои.

Семена сои высаживают в 100% песок в пластиковые горшки площадью два квадратных дюйма (0,0013 м²). Химическую обработку выполняют в начале формирования первого трехлистника, т.е. примерно через 10-12 дней после посадки. По меньшей мере через четыре часа после применения химической обработки вносят яйца соевой нематоды (soybean cyst nematode - SCN) и через 28 дней после инокуляции опытные растения собирают.

Посадка и выращивание огурцов.

Семена огурца высаживают в смесь почвы и песка в пластиковые горшки площадью два квадратных дюйма (0,0013 м²). Когда семядоли полностью раскрываются и как только начинает формироваться первый лист, обычно через 7 дней после посадки, на 7-й день проводят химическую обработку. Спустя

неделю относительно 0-го дня проводят химическую обработку. Обработку каждого растения проводят отдельно. В это время растения находятся на стадии развития 1-2 листьев. По меньшей мере через четыре часа после химической обработки горшки инокулируют яйцами яванской галловой нематоды (goot knot nematode - RKN). Оценку галлообразования растений проводят через 14 дней после инокуляции яйцами нематоды.

Химический препарат и применение.

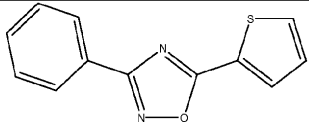
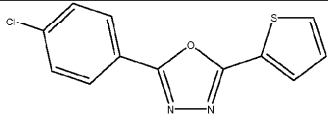
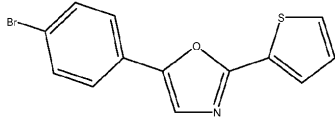
Доза в один миллиграмм химического соединения на четыре горшка равна дозе в один килограмм химического соединения на гектар. В стандартном опыте каждое испытание проводят четыре раза. Для доз свыше 2 мг/га заданное количество химического соединения взвешивают в пузырьке объемом 30 мл (например: доза 8 кг/га = 8 мг химического соединения в пузырьке объемом 30 мл). Химическое соединение растворяют в 2 мл подходящего растворителя, обычно ацетона. Для доз менее 2 кг/га 2 мг химического соединения взвешивают в пузырьке и растворяют в 2 мл растворителя. Затем подходящее количество химического концентрата с помощью пипетки переносят в отдельный пузырек объемом 30 мл и добавляют подходящее количество растворителя для получения объема 2 мл (например, 0,5 кг/га = 0,5 мл концентрата + 1,5 мл растворителя). Затем объем каждого концентрата доводят до 20 мл с использованием 0,05% раствора поверхностно-активного соединения Triton X 100.

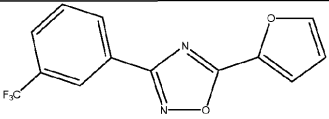
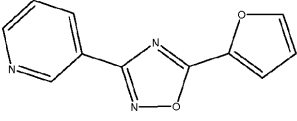
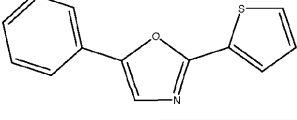
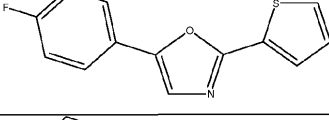
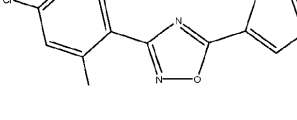
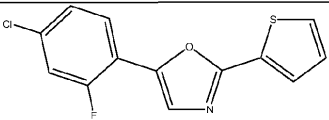
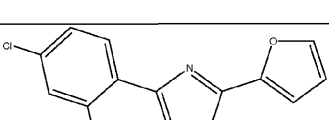
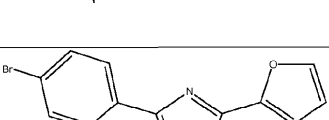
Применение химической обработки нематод.

Горшки, подлежащие обработке, увлажняют, но не насыщают водой. В каждый из четырех горшков на поверхность грунта пипеткой переносят пять миллилитров раствора подходящего химического соединения, избегая контакта раствора с основанием растения. Сразу после внесения химического соединения, используя сопло мелкокапельного распыления, поверхность грунта в горшке увлажняют достаточно для насыщенного смачивания поверхности горшка химическим соединением. Обработку химическим соединением проводят утром.

Яйца нематоды, SCN или RKN, добавляют в дистиллированную воду для получения концентрации 1000 яиц нематоды на литр воды. По меньшей мере через четыре часа после химической обработки яйца вносят в обработанные горшки, а также в необработанные горшки с растениями. Для этого на поверхности грунта горшка делают воронку глубиной примерно 1 см. В полученную воронку с помощью пипетки вносят один миллилитр суспензии яиц нематоды. Сразу после этого воронку осторожно закапывают. Полив опытных растений после этого ограничивают только водой, которая необходима для предотвращения увядания растения в течение 24 ч. После 24-часового ограничения полива в продолжение опыта проводят нормальное подпочвенное орошение.

Таблица 2А. Тепличные испытания на растениях сои в отношении SCN с использованием песчаной почвы

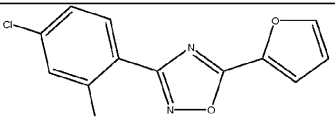
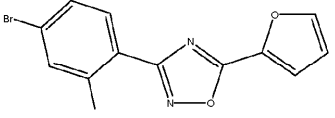
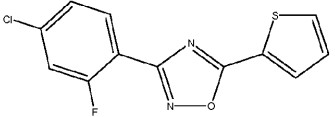
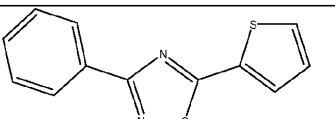
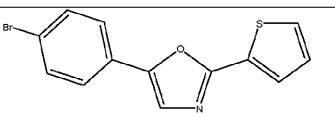
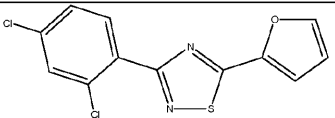
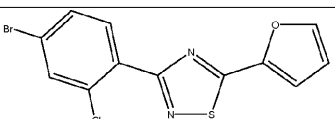
Название	Аналог	2 кг*	1 кг*	0.5 кг*	0.25 кг*	0.1 кг*
1822		100 ^a				
4559		98 ^a				
4776		99 ^a	- 89 ^c	- 78 ^c		

5181		100 ^a				
5292		92 ^a				
4417		- 94 ^b				
4775		- 95 ^b				
5823					- - 69 ^d	- - 38 ^d
5915					- - 74 ^d	- - 44 ^d
5938					- - 89 ^d	- - 60 ^d
5939					- - 88 ^d	- - 64 ^d
Фенамифос			98 ^a 98 ^b 94 ^c		- - - 26 ^d	- - - 5 ^d

*Доза в кг/га. Данные представлены в процентах контроля (т.е. снижения галлообразования) по сравнению с необработанными растениями. Данные, помеченные одинаковыми буквами, получены в одном и том же испытании.

Оксазолы, оксадиазолы и триадиазолы согласно настоящему изобретению обладают высокой нематоцидной эффективностью в отношении соевой нематоды, сравнимой с эффективностью фенамифоса, демонстрируя, что соединения данного химического класса обладают широким спектром нематоцидной активности.

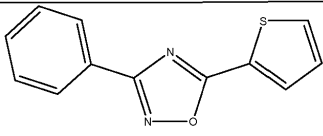
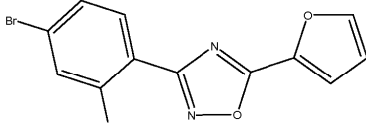
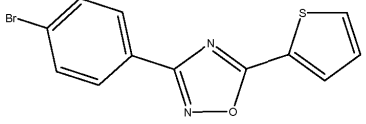
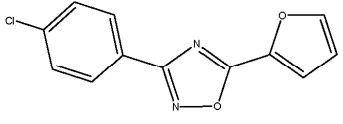
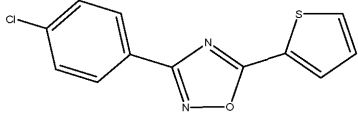
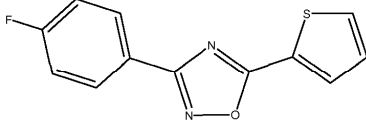
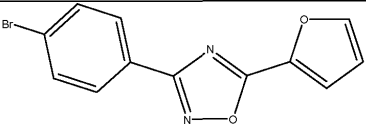
Таблица 2В. Тепличные испытания в отношении RKN на растениях огурца

Название	Аналог	0 день, доза кг/га*				7 день, доза кг/га*			
		1	0.25	0.1	0.05	1	0.25	0.1	0.05
5823			95 ^a - 98 ^c	85 ^a - 91 ^c	53 ^a - 38 ^c				
5825		- 94 ^b	89 ^a 84 ^b	50 ^a	53 ^a	- 97 ^b			
5860		85 ^a	47 ^a			86 ^a			
1822		89 ^a 81 ^b	60 ^a 64 ^b	47 ^a	7 ^a	85 ^a 75 ^b			
4776		- 99 ^b							
5960			- 76 ^c	- 75 ^c	- 75 ^c				
5961			- 81 ^c	- 88 ^c	- 73 ^c				
Фенам			- 88 ^c	- 79 ^c	100 ^a 77 ^b	67 ^a	40 ^a	67 ^a	

*Данные показывают процент контроля (т.е. снижение галлообразования) по сравнению с необработанными растениями. Данные, помеченные одинаковыми буквами, получены в одном и том же опыте.

Некоторые оксазолы, оксадиазолы и тиadiaзолы являются высокоэффективными нематоцидами в биоактивной почве с эффективностями, сравнимыми с эффективностью фенамифоса, и резистентны к биотическому и абиотическому разложению в пределах по меньшей мере одной недели.

Таблица 2С. Сравнительные тепличные испытания двух различных препаратов в отношении RKN на растениях огурца

Название	Аналог	Ацетон, 1 мг/кг*	Radex, 1 мг/кг*
1822		94	98
5825		96	96
1846		88	86
5523		86	86
5527		91	80
5479		91	96
5467		73	88
Фенам		98	99

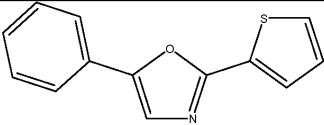
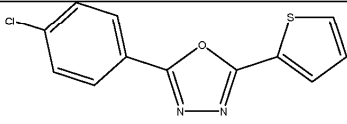
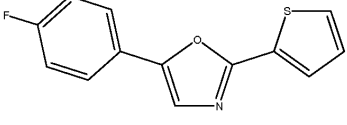
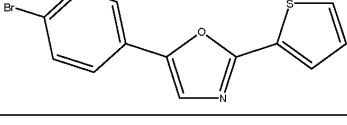
*Данные показывают процент контроля (т.е. снижение галлообразования) по сравнению с необработанными растениями. Препарат, указанный как "Ацетон", представляет собой стандартный 10% ацетон в 0,05% Triton X100. Препарат, указанный как "Radex", получают добавлением 10 мг каждого соединения к 150 мг смеси 12% Triton X100, 11% Agsolex 8, 33% Agsolex 1 и 44% Stepisol SC (все проценты из расчета на массу). Концентрация активного ингредиента составляет 6,25% из расчета на массу.

Нематоцидная активность данного класса химических соединений не ухудшается при переходе от типичных препаратов в большом количестве ацетона, используемых в скрининге, к формату эмульсионного концентрата, обычно используемому в коммерческих препаратах.

Пример 3. Методики испытаний в отношении *Belonalaimus longicaudatus* (жалящая нематода).

Популяции жалящей нематоды (*Belonalaimus longicaudatus*) содержат на дерновой траве St. Augustine в горшках (15 см) с почвой. В начале испытания дерн удаляют из горшков, и почву, содержащую яйца нематод, молодые особи и взрослые особи, распределяют в горшки, каждый объемом 125 см³. Соединения, подлежащие испытанию, растворяют в 3 мл ацетона, используя 3, 6 или 15 мг для получения доз, эквивалентных 2, 4 или 10 кг/га соответственно. 3 мл исходного ацетонового раствора добавляют к 30 мл воды и 5 мл полученного раствора используют для орошения каждого из 6 опытных горшков, подготовленных для испытания, как описано выше. Обработанные горшки, содержащие нематоды, выдерживают в лаборатории при температуре окружающей среды приблизительно 25°C. Спустя 3 дня почву из каждого горшка вымывают в модифицированный аппарат Баерманна (Baermann), содержащий сетку с находящимся на ней слоем фильтровальной бумаги, на который помещают образец почвы, и размещают его в ванночку с водой. После этого образцы инкубируют при 25°C в течение 24 ч, позволяя живым нематодам мигрировать через бумагу и сетку в резервуар с водой, чтобы собрать их и сосчитать с помощью оптического микроскопа. Нематоды, пораженные или иммобилизованные испытываемыми соединениями, не способны мигрировать в резервуар.

Таблица 3. Эффективность в отношении жалящей нематоды при лабораторном испытании в верхнем слое почвы

Название	Аналог	2 кг/га	4 кг/га	10 кг/га	Другие
4417		24	13	7	
4559		39	47	33	
4775		15	7	4	
4776		16	19	20	
Положительный #					20
Отрицательный #					65
Вода					62

*Количество живых нематод, выделенных из обработанной почвы после инкубирования с соединением в течение 3 дней.

#11,1 кг фенамифоса используют в качестве положительного контроля, ацетоновый раствор используют для растворения соединения в отрицательном контроле.

Некоторые оксазолы и оксадиазолы представляют собой высокоэффективные нематоциды в отношении жалящей нематоды, которая является трудноуничтожаемым вредителем дерновой травы. Эффективности этих производных сравнимы с эффективностью фенамифоса, что говорит о широком спектре нематоцидной активности соединений данных химических классов.

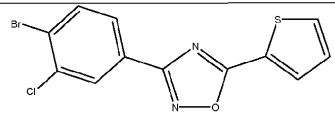
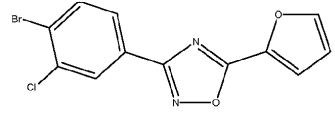
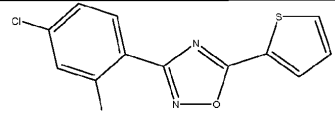
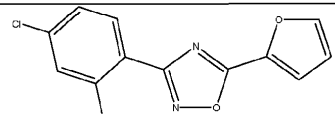
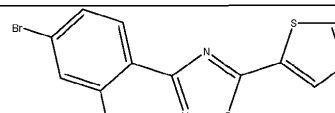
Пример 4. Методики определения биологической активности в отношении *C.elegans*.

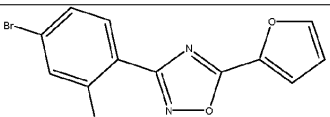
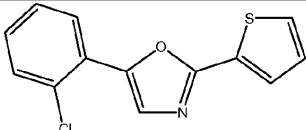
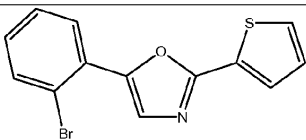
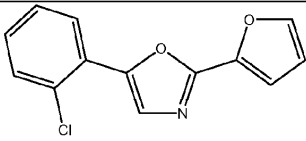
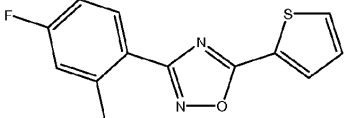
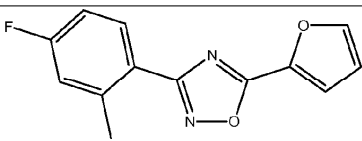
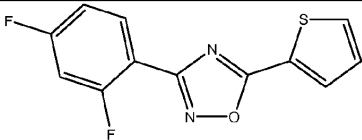
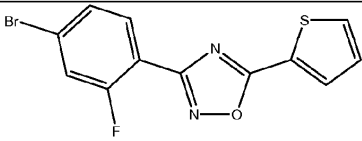
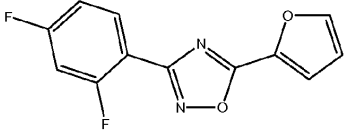
Нематоцидную активность различных соединений в отношении *C.elegans* определяют с использованием контактных испытаний в лунках. Тесты проводят как описано ниже. Испытываемые соединения растворяют в ДМСО с концентрацией 10 мг/мл для получения исходных растворов в Triton 100X. Растворы последовательного разбавления получают разбавлением исходного раствора ДМСО. Для каждой лунки опыта: в лунку микропланшета вносят 4 мкл раствора соответствующего разбавления.

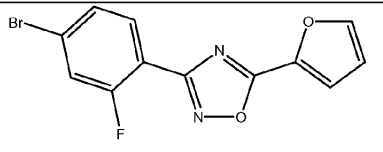
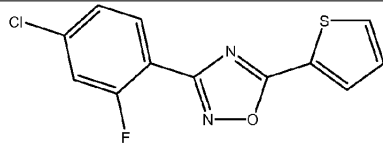
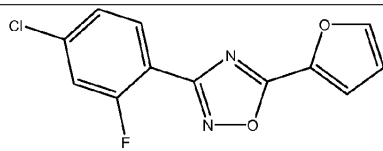
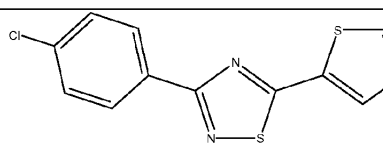
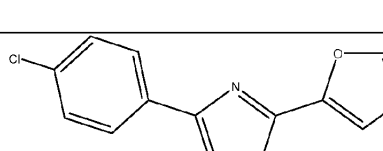
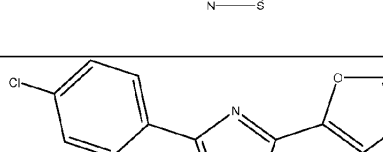
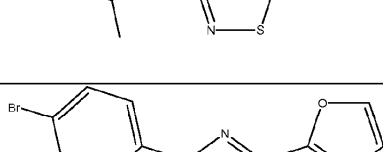
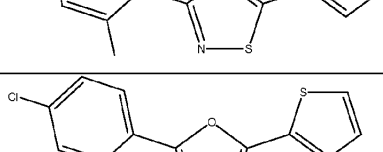
400 мкл аликвоту исходного бактериального раствора (в M9 буфере с ампициллином и нистатином) добавляют в каждую лунку экспериментального микропланшета. В лунки добавляют нематоды, экспериментальный микропланшет помещают на роторный шейкер и выдерживают при 20°C. Обследование и подсчет нематод проводят через 4, 24, 48 и 72 ч.

В данном опыте используют L1 и L4 нематоды. L1 нематоды получают размещением яиц на планшете без бактериального питающего слоя. Яйца выдерживают в условиях выведения и останавливают их развитие на L1 стадии. Полученную популяцию L1 стадии развития используют в экспериментах в качестве исходной биомассы. Для получения исходной биомассы нематод L4 стадии развития небольшое количество нематод отбирают из планшета с переросшей и истощенной биомассой и помещают на планшет с бактериальным питающим слоем. В этом эксперименте в каждую лунку добавляют 25 мкл аликвоту нематод.

Таблица 4. Нематоцидная активность аналогов оксадиазола и оксазола в отношении *C.elegans* в трехдневном испытании

Название	Производное	L1	L1	L1	L4	L4	L4
		1D *	2D *	3D *	1D *	2D*	3D*
5820		0.4	0.4	0.4	no	(25F1)	(6.3F1)
5821		0.4	0.4	0.4	no	(0.4F1)	(0.4F1)
5822		1.6	0.4	0.4	no	1.6	(1.6F1)
5823		0.4	0.4	0.4	1.6	0.4	(0.4F1)
5824		1.6	0.4	0.4	no	no	(1.6F1)

5825		0.4	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5826		6.3	1.6	1.6	6.3	6.3	(6.3F1)
5827		6.3	1.6	1.6	25	6.3	(6.3F1)
5828		1.6	1.6	1.6	no	no	no
5845		no	1.6	0.4	no	25	(25F1)
5846		1.6	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5847		no	0.4	0.4	no	1.6	(1.6F1)
5848		1.6	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5849		6.3	0.4	1.6	no	(6.3F1)	(6.3F1)

5850		1.6	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5860		1.6	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5861		0.4	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5905		0.4	0.4	0.4	ND	ND	ND
5906		0.4	0.4	0.4	ND	ND	ND
5938		1.6	1.6	1.6	ND	ND	ND
5939		0.4	0.4	0.4	ND	ND	ND
5915		0.4	0.4	0.4	ND	ND	ND

*EC₅₀ соединений приведены в миллионных долях после воздействия в течение одного дня, двух дней или трех дней на нематоды L1 или L4 стадий развития. Данные для L4 в круглых скобках относятся к воздействию на второе поколение личинок.

ND: испытание не проводилось.

Свободноживущая нематода *C.elegans* значительно отличается генетически от тиленхоидных (tylenchid) паразитов, таких как соевая нематода и корневая галловая нематода. Поэтому нематоцидная активность этих оксазолов, оксадиазолов и тиadiaзолов в отношении L1 личинок и L4 личинок *C.elegans* дополнительно подтверждает, что соединения данного химического класса проявляют активность широкого спектра действия в отношении нематод различных видов и стадий развития.

Пример 5. Определение острой токсичности в опыте на мышах.

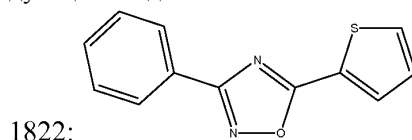
Определение острой токсичности при пероральном введении проводят на мышах в соответствии с методом P203.UDP, согласно указаниям Eurofins/Product Safety Laboratories (Dayton, New Jersey). Получают группу CD-1/Swiss белых мышей и размещают в подвешенных клетках с твердой основой. Мышей кормят обычным кормом для грызунов и снабжают отфильтрованной водопроводной водой "по желанию". После акклиматизации в лабораторных условиях группу животных выдерживают без корма, удаляя его из клеток. После периода голодания отбирают трех самок, исходя из их жизнеспособности и начальной массы тела. Индивидуальные дозы соединений рассчитывают на основе массы тела.

Испытываемое соединение готовят в виде 1% (50 мг/кг) или 5% (500 мг/кг) (мас./мас.) сме-

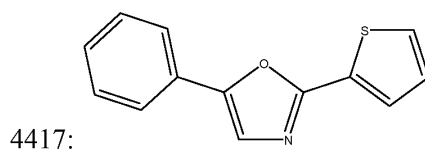
си в 0,5% (мас./мас.) растворе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) в дистиллированной воде. Для получения гомогенной смеси используют гомогенизатор ткани. Каждой из трех здоровых мышей вводят дозу 50 или 500 мг/кг пероральным интубированием, используя иглу для зондового питания с шариком на конце, присоединенную к шприцу. После введения животных возвращают в клетки и сразу после дозирования корм заменяют.

Животных обследуют для определения смертности, явных признаков токсичности и изменений в поведении в течение первых нескольких часов после дозирования и, по меньшей мере, раз в сутки в течение до 14 дней. Массы тела записывают до начала эксперимента и на 7- и 14-й дни или сразу после гибели животного.

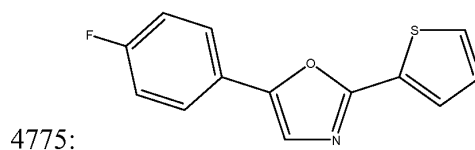
Получают результаты для следующих соединений:



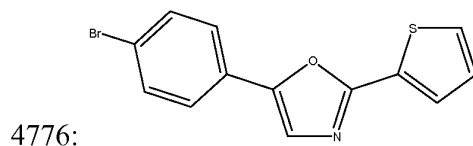
В дозе 50 мг/кг все животные выживают, увеличивают массу тела и выглядят активными и здоровыми. Явных признаков токсичности, неблагоприятных фармакологических эффектов или абnormallyного поведения не наблюдается. В дозе 500 мг/кг все животные умерли в течение трех дней после введения испытываемого соединения.



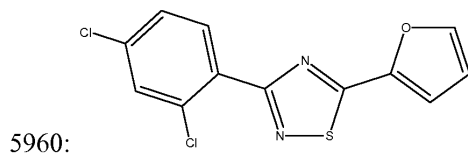
В дозе 500 мг/кг двое животных выглядят активными и здоровыми и увеличивают массу тела в течение 14-дневного периода наблюдения. Одно животное умерло в течение четырех дней после введения соединения.



В дозе 500 мг/кг все животные выживают, увеличивают массу тела и выглядят активными и здоровыми. Явных признаков токсичности, неблагоприятных фармакологических эффектов или абnormallyного поведения не наблюдается.



В дозе 500 мг/кг двое животных умирают в течение трех дней после введения соединения. Одно животное выглядит активным и здоровым в продолжение всего периода исследования и увеличивает массу в течение 14-дневного периода наблюдения.



В дозе 500 мг/кг все животные выживают, увеличивают массу тела и выглядят активными и здоровыми. Явных признаков токсичности, неблагоприятных фармакологических эффектов или абnormallyного поведения не наблюдается.

Полученные результаты показывают, что пероральная токсичность соединения 1822 находится в интервале от 50 мг/кг до 500 мг/кг, пероральная токсичность соединения 4776 чуть ниже 500 мг/кг, пероральная токсичность соединения 4417 немного превышает 500 мг/кг, и пероральная токсичность соединений 4775 и 5960 составляет более 500 мг/кг. Для сравнения, пероральные LD50 для альдикарба, оксамила и фенамифоса в опыте на мышах равны 300 мкг/кг, 2,3 и 22,7 мг/кг соответственно.

Следовательно, хотя производные оксазола и оксадиазола согласно настоящему изобретению обладают широким спектром нематоцидной активности, эти соединения, тем не менее, показали значительно лучшую безопасность по сравнению с коммерческими стандартными фосфорорганическими и карбаматными соединениями, а также по сравнению с абамектином (пероральная LD50 для мыши 13, 6 мг/кг), который является активным ингредиентом препарата для нематоцидной обработки семян Avicta™.

Пример 6. Методики расширенных тепличных испытаний.

Тест предпосевной обработки (pre-plant incorporated rest - PPI).

PPI тест изучает влияние предпосевного введения соединений в почву и сохранение качества в течение более длительного периода для моделирования полевых методов введения нематоцидов в борозду. При PPI испытании соединения применяют в почве большого объема и с сушкой, которая может приводить к более тяжелому связыванию почвы. Соединения также выдерживают в почве в течение более длинных периодов времени, что может приводить к более интенсивному биотическому и абиотическому разложению, дополнительно снижающему активность.

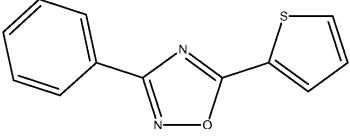
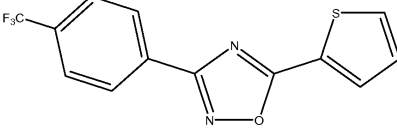
Химически обработанную почву (смесь почвы и песка) во все дни обработки (например, 7-, 14-, 21-й день) вносят в соответствующие горшки. В этот же 7-й день обработки в горшки засевают семена. Недели позже вносят яйца и через 14 дней после введения яиц оценивают результаты. 14-й день обработки является 7-м днем после первой посадки. 14-й день после посадки и 7-й день после инокуляции являются одним и тем же днем. Одной неделей позже в 14-й день обработки почву инокулируют яйцами. Результаты оценивают через 14 дней после инокуляции. 21-й день обработки является 14 днем после первой посадки. 14-й день инокуляции и 21-й день посадки являются одним и тем же днем. Одной неделей позже в 21-й день растения инокулируют яйцами. 7-й день обработки является днем сбора растений, как и 21-й день инокуляции. На 14-е дни после инокуляции собирают 21-дневные растения

Обработка	Посадка	Инокуляция	Сбор растений
7 день	0 день	7 день	21 день
14 день	7 день	14 день	28 день
21 день	14 день	21 день	35 день

Исходный раствор для каждого соединения готовят, используя 4 мг соединения в 4 мл ацетона. Почва представляет собой смесь, полученную внесением 80 мл полевой почвы и 320 мл песка в пластиковый пакет и тщательным перемешиванием. Препарат для обработки получают добавлением 2,13 мл (доза 8 кг/га), 1,06 мл (доза 4 кг/га) или 0,53 мл (доза 2 кг/га) в пузырек и доведением общего объема до 10 мл добавлением 0,05% Triton X100. Затем обрабатывают почву добавлением всего объема 10 мл к 400 мг смеси в пакете. Обработанную почву тщательно перемешивают в герметично закрытом пакете для равномерного распределения соединения. Приблизительно 95 мл используют для заполнения каждого горшка площадью два квадратных дюйма (0,013 м²) доверху, почву немного уплотняют и разравнивают. Для каждого соединения и для контрольных обработок подготавливают таким образом 4 горшка. Все горшки увлажняют до влажного состояния таким образом, чтобы вода не вытекала через отверстие в дне горшка.

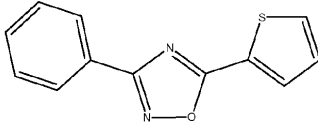
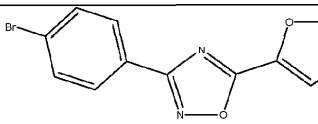
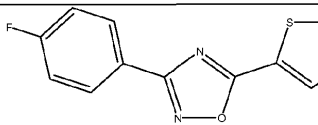
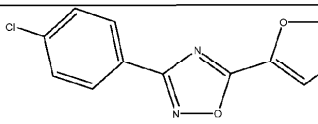
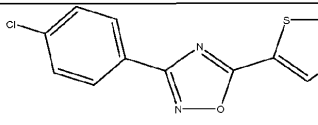
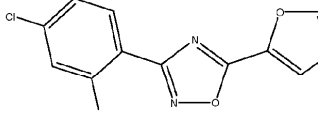
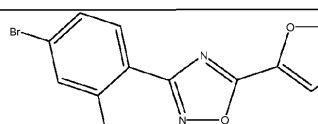
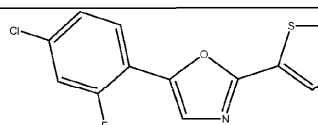
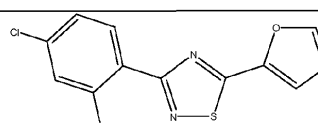
PPI испытание моделирует введение соединений в дозах 8, 4 и 2 кг/га на глубину 15 см в полевых условиях и эквивалентно дозам 2, 1 и 0,5 кг/га при применении дренирования в стандартном тепличном испытании на растениях огурца с применением горшка площадью 2 квадратных дюйма (0,0013 м²).

Таблица 6А. Исследование влияния на корневую галловую нематоду растений огурца при введении за 7 дней до посева

Название	Аналог	Доза 8 кг/кг*	Доза 4 кг/га
1822		99	99
5213		98	85
Фенамифос		100	96

* Данные показывают процент контроля нематоды (т.е. снижение галлообразования) относительно необработанных растений.

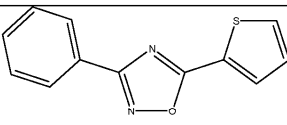
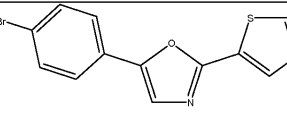
Таблица 6В. Исследование влияния на яванскую галловую нематоду растений огурца при введении за четырнадцать дней до посева

Название	Аналог	Доза 8 кг/кг*	Доза 4 кг/га*	Доза 2 кг/га*
1822		100 ^a	97 ^a	67 ^a
5467		100 ^a	76 ^a	71 ^a
5479		100 ^a	89 ^a	71 ^a
5523		99 ^a	87 ^a	59 ^a
5527		96 ^a	90 ^a	57 ^a
5823		100 ^a 100 ^b	98 ^a 94 ^b	85 ^a
5825		96 ^a	98 ^a	69 ^a
5915		- 99 ^b	- 70 ^b	
5938		- 100 ^b	- 90 ^b	
Фенамифос		100 ^a 100 ^b	99 ^a 100 ^b	88 ^a

* Данные показывают процент контроля (т.е. снижение галлообразования) по сравнению с необработанными растениями.

Данные, обозначенные одинаковыми буквами, получены в одном и том же испытании.

Таблица 6С. Исследование влияния на яванскую галловую нематоду растений огурца при введении за двадцать один день до посева

Название	Аналог	Доза 8 кг/кг*	Доза 4 кг/га*
1822		95	82
4776		80	50
Фенамифос		99	84

*Данные показывают процент контроля (т.е. снижение галлообразования) относительно необработанных растений.

Пример 7. Осенние полевые испытания для определения нематоцидной активности.

Определение места проведения испытания.

Место испытания находится по направлению 3511 Highway F в New Melle, MO, Saint Charles county.

Почва представляет собой природную степную/пастбищную пылевато-глинисто-суглинистую почву. Лунки глубиной 18 дюймов (45,72 см) выкапывают с использованием погрузочной машины Bobcat 763 с опорными полозьями и 12-дюймовым (30,48 см) шнеком. Общий объем каждой лунки составляет приблизительно 1,2 кубических фута (0,034 м³). Шесть кубических ярдов (4,59 м³) верхнего слоя почвы и 9 т речного песка закупают в Dardenne Farms Topsoil. Смешивают 4 объема песка и 1 объем почвы с использованием бетономешалки объемом 9 кубических футов (0,25 м³), присоединенной прицом. Лунки заполняют и затем снова досыпают через 5 дней позже после оседания. Состав смеси: песок 92,5%, пыль 2,5%, глина 5%. Органическое вещество составляет 0,2%, и значение pH равно 6,8.

Делянки засевают семенами тыквы с однородным распределением семян (2 на делянку на расстоянии 10 см друг от друга) и обработку проводят сразу после появления первого настоящего листа.

Обработка и инокуляция.

Обработки организуют на делянках, размещенных перпендикулярно относительно основного направления склона и параллельно относительно вторичного направления склона. Используют 7 инокулированных контрольных делянок и 5 неинокулированных контрольных делянок, при этом оказалось, что распределение тяжести заболевания зависит от местоположения.

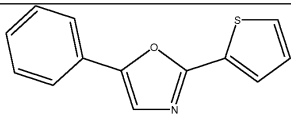
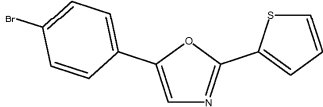
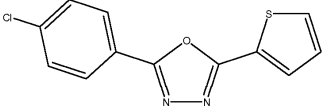
Полная схема рандомизированных блоков ← N

Блок 1	Блок 2	Блок 3	Блок 4	Блок 5	Блок 6
1	6	8	3	7	9
5	10	5	1	9	9
2	7	9	4	9	8
4	5	7	2	2	7
6	2	6	10	8	6
3	1	3	10	6	5
8	9	4	8	1	4
9	3	10	5	4	3
7	4	1	7	3	2
10	8	2	6	5	1

Дозы выражают в кг активного ингредиента на гектар и мг на делянку из расчета на площадь поверхности выкопанных и заполненных лунок (0,00008559 га). Препараты ДС соединений приготавливают непосредственно перед применением следующим образом: 1) количество, необходимое для всех шести повторных обработок, растворяют в 300 мл ацетона; 2) для каждой делянки 50 мл полученного раствора добавляют в калиброванный цилиндр, содержащий 2 мл 12,5% Triton X100, и общий объем раствора доводят до 500 мл, добавляя водопроводную воду. Полученная смесь представляет собой смесь, которая используется в стандартных тепличных испытаниях (10% ацетона, 0,05% Triton X 100). Растворы оксамилы приготавливают из Vydate 2L аналогичным образом. 500 мл полученного раствора помещают в лейку и весь объем равномерно разбрызгивают над поверхностью делянки. Никакого поверхностного стока не наблюдается, а если лужица и образуется, она быстро исчезает. Конечный объем орошения составляет 0,58 мл/см², в сравнении с 0,2 мл/см², используемум в теплице, однако микроделянки намного глубже, так что объем орошения, нанесенный на единицу объема обработанной почвы, приблизительно

является таким же.

Таблица 7А. Спецификация обработки соединениями

Название	Аналог	Полевая доза*	Количество*
4417		2	17
4776		2	17
4559		2	17
Оксамил		5 2	43 17
NT			
NI			

*Полевая доза в кг а.и. на гектар и количество добавленного соединения в мг а.и. на делянку.

NT=необработанная делянка (т.е. инокулирована нематодами, но не обработанная химическими веществами).

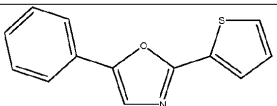
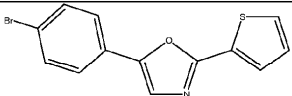
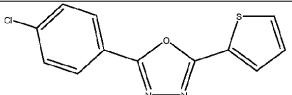
NI=неинокулированная делянка (т.е. не обработана химическими веществами или не инокулирована нематодами).

Яйца нематоды *Meloidogyne incognita* собирают в течение двух недель и хранят при температуре приблизительно 5°C до тех пор, пока они не потребуются. Из исходного объема, содержащего 5,6 млн червеобразующих яиц, получают 620 мл раствора с концентрацией 9000/мл. Через один день после обработки делают две лунки в каждой делянке на расстоянии примерно 7 см и на равном удалении от растений тыквы. Пять миллилитров суспензии яиц пипеткой переносят в каждую лунку, которую затем закрывают и делянку слегка смачивают. Всего в каждую делянку добавляют 90000 червеобразующих яиц.

Первые наблюдения.

Через два дня после обработки отмечают слабую фитотоксичность при обработке соединением 4417 в дозе 2 кг/га. Гипокотили поврежденных семян являются пропитанными водой на линии почвы. Измерение диаметра первых настоящих листьев через пять дней после обработки (5 DAT) также показывает небольшое уменьшение его размера при обработке соединением 4417. Ни одно из соединений не показало влияния на начало цветения.

Таблица 7В. Оценка корней

Название	Аналог	TW28	RG28	RW28	RG43	RW43
4417		97.5 cde	25.5 abc	5.3 ab	38.2 bc	16.4 a
4776		250.8 abc	19.0 bc	7.5 ab	26.8 cd	13.0 ab
4559		150.8 cd	34.2 ab	6.4 ab	24.0 cde	13.2 ab
Оксамил5		232.1	10.5 c	6.6 ab	17.3	12.7 b
Оксамил12		abcd 136.8 d	45.0 a	5.6 b	def 42.3 ab	14.3 ab
NT		322.4 a	38.6 a	7.9 a	54.7 a	15.5 ab
NI		263.1 ab	0.4 c	6.9 ab	0.0 g	14.4 ab

*Данные с буквенными обозначениями обычно незначительно различаются при $P=0,1$ при использовании критерия Стьюдента Т.

TW28 = масса надземной части растения через 28 дней после обработки;

RG28 = % корневого галлообразования через 28 дней после обработки;

RW28 = масса корней через 28 дней после обработки;

RG43 = % галлообразования через 43 дня после обработки;

RW43 = масса корней через 43 дня после обработки;

NT = необработанная делянка (т.е. инокулированная нематодами, но не обработанная химическими соединениями);

NI = неинокулированная делянка (т.е. не обработанная химическими соединениями или не инокулированная нематодами делянка).

Оксамил 5 и оксамил 2 представляют собой оксамил, примененный в дозе 5 и 2 кг а.и./га соответственно.

Первую оценку корней проводят на 28 DAT. Надземные части растений срезают и немедленно взвешивают непосредственно в поле и корни осторожно извлекают так, чтобы не повредить остальную часть растения.

Ранняя фитотоксичность, показанная соединением 4417, отражается в снижении массы надземных частей растения на 28DAT. Однако на массы корней на 28DAT она не оказывает влияния, и выявлено, что на зафиксированные массы корней при втором сборе растений (43DAT) любые обработки влияния не оказывают.

Повреждение корней в результате галлообразования оценивают на 28DAT и на 43DAT, используя процентную шкалу 0, 1, 5, 10, 25, 33, 50, 66, 75, 90 и 100%, представляющую % массы корня значительно поврежденной галлообразованием. В оба указанные периода выборочного исследования все три соединения обеспечивают контроль корневого галлообразования, который численно превосходит по этому показателю оксамил. Соединение 4776 статистически превосходит оксамил в контрольных обследованиях на 28- и 43-й день, в то время как соединение 4559 значительно превосходит оксамил на 43-й день.

Таким образом, все три соединения обеспечивают эквивалентный оксамилу или превосходящий его контроль нематоды в полевых условиях. Следовательно, эти нематоцидные аналоги превосходят многие из более новых, более селективных кандидатов в коммерческие нематоциды, которые теряют эффективность в полевых условиях при приемлемых дозах применения и не проявляют достаточной продолжительности действия, чтобы представлять коммерческий интерес.

Пример 8. Летние полевые испытания соединений на нематоцидную активность при их предпосадочном введении (PPI) соединений контроля *Meloidogyne incognita* на растениях тыквы.

На опытных делянках выкапывают лунки диаметром 33 см и глубиной 41 см в глинистой почве и заполняют смесью 80% песка и 20% пылевато-глинистой почвы. Техническое соединение для каждой обработки растворяют в 50 мл ацетона, содержащих 250 мкл поверхностно-активного препарата Triton X-100. Полученный раствор добавляют к 450 мл воды и выливают в смесь песок/почва объемом 95 л, помещенной в ротационный барабанный смеситель. При продолжающемся вращении барабанного смесителя к смеси добавляют 66 г рубленых корневых галлов томатов и тщательно смешивают для равномерного распределения их в смеси. Обработанной почвы достаточно для наполнения верхних 15 см каждой из 6 делянок, которые являются повторными для каждой обработки, моделируя таким образом PPI обработку. После этого делянки слегка увлажняют и в делянку вводят на глубину 5 см в 5 точек смеси яиц и личинок *M. incognita* (100к яиц/личинок в 10 мл на делянку). Через 4 дня после обработки почвы сажают растения тыквы (cv. Liberator III) "возраста" трех недель с полностью сформированным 1 настоящим листом, одно на делянку

	0-3 энерг. 16DAP	0-3 энерг. 21DAP	Масса корней (г) 31DAP	Масса надземных частей фунт (кг) 31DAP	Общая масса плода фунт (кг)	% Галлообра- зования 31DAP	Питающий корень (3=средн.) 31 DAP
5523 4 кг	3,0	3,0	26,3	1,31 (0,594)	1,24 (0,562)	26	3,0
5823 4 кг	3,0	3,0	22,6	1,45 (0,657)	1,44 (0,653)	3	2,7

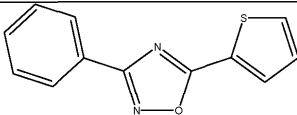
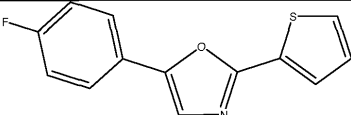
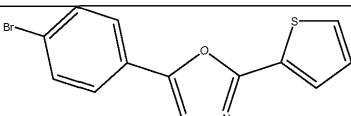
5891 4 кг	3,0	2,8	27,5	1,43 (0,649)	1,22 (0,553)	28	3,0
5938 4 кг	2,5	2,7	24,1	1,60 (0,726)	1,22 (0,553)	9	2,7
5960 4 кг	3,0	3,0	32,6	1,58 (0,717)	1,61 (0,730)	24	3,3
Фостиазат 2 кг	3,0	3,0	26,4	2,01 (0,912)	1,25 (0,567)	5	2,3
Оксамил 4 кг	2,7	2,5	37,0	1,16 (0,526)	1,09 (0,494)	85	3,0
Контроль	1,5	1,2	23,4	0,30 (0,136)	0,38 (0,172)	90	2,7

Инокулят из измельченных галлов, объединенных с яйцами/молодыми особями, обеспечивает высокую численность нематод и быстрое развитие симптом. PPI применение DC5823 и DC5938 обеспечивает отличный контроль в дозе 4 кг/га. DC5523, DC5891 и DC5960 также обеспечивают значительный контроль в дозе 4 кг/га.

Пример 9. Тест обработки семян для контроля яванской галловой нематоды на растениях огурца и соевой нематоды на растениях сои.

Для получения заданной концентрации химическое соединение растворяют в 500 мкл ацетона и добавляют один грамм семян огурца (RKN тест) или семян сои (SCN тест) (например, 20 мг активного ингредиента в 500 мкл ацетона плюс 1 г семян). Растворы, содержащие семена, тщательно перемешивают до тех пор, пока все семена не будут покрыты раствором химического соединения. После этого ацетону дают возможность испариться в процессе сушки семян на воздухе. Семена сажают в горшки площадью 2 кв. дюйма (0,0013 м²), содержащие песчаную почву, и через три дня после посадки семян горшки инокулируют *Veloidogyne incognita* (RKN) (1000 яиц/горшок) или *Heterodera glycines* (SCN) (1000 яиц/горшок). Галлообразование на корнях растений оценивают через 14 дней после инокуляции яйцами для RKN или через 28 дней после инокуляции яйцами для SCN.

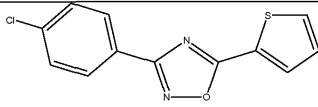
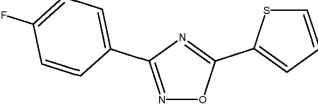
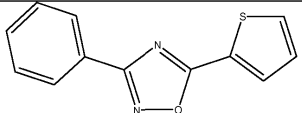
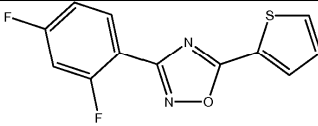
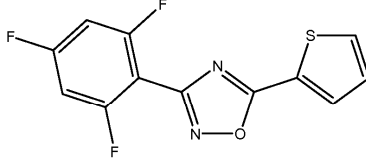
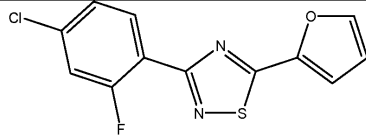
Таблица 9А. Активность в отношении яванской галловой нематоды при обработке семян огурца

Название	Аналог	20 мг а.и./г семян*
1822		76
4775		77
4776		58
Абамектин#		84

*Данные показывают процент контроля (т.е. снижение галлообразования) по сравнению с необработанными растениями.

#Положительный контроль абамектина при 10 мг а.и./г семян.

Таблица 9В. Активность в отношении соевой нематоды при обработке семян сои

Название	Аналог	15 мг*	0,375 мг*
5527		71 ^a	43 ^a
5479		88 ^a 83 ^b	67 ^a 69 ^b
1822		70 ^a	58 ^a
5847		- 80 ^b	- 66 ^b
5878		- 77 ^b	- 43 ^b
5953		- 77 ^b	- 44 ^b
Оксамил		- 71 ^b	- 4 ^b
Тиодикарб		-23 ^a	6 ^a
Абамектин		-24 ^a	-14 ^a

* Данные показывают процент снижения образования пузырьков относительно контрольной обработки. Дозы представлены в мг а.и./г семян. Данные, помеченные одинаковыми буквами, получены в одном испытании.

Аналоги оксадиазола, тиадиазола и оксазола представляют собой нематоциды широкого спектра действия, проявляющие активность при обработке семян при применении способом опрыскивания, а также при почвенном применении до посадки растений.

Пример 10. Соединения заявленных структур не индуцируют маркер апоптоза в клетках млекопитающих и не уничтожают нематоды вызовом апоптоза.

Предыдущие исследования показали, что индуцирование проапоптической каспас-3-протеазы через расщепление специфических флуорогенных субстратов является надежным методом количественного измерения индукции апоптоза, и некоторые хлор- и бром-замещенные тиофен- и фураноксадиазолы были идентифицированы после высокопроизводительного скрининга каспас-3 индуцирования в клетках млекопитающих (Zhang H.Z., Kasibhatla S., Kuemmerle J., Kemnitzer W., Ollis-Mason K., Qiu L., Crogan-Grundy C., Tseng B., Drewe J., Cai S.X. Discovery и structure-activity relationship of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers и potential anticancer agents. *J. Med. Chem.*, 2005, 48(16):5215-23).

Для оценки того, способны ли соединения согласно изобретению указанных классов индуцировать апоптоз, количественно определяют каспас-3-активность после выдерживания соединения в гепатоме крысы, производимой Н4ІІЕ клетками, с использованием каспас-субстрата (DEVD, Asp-Glu-Val-Asp), меченного флуоресцентной молекулой 7-амино-4-метилкумарина (АМС). Каспас-3 расщепляет тетрапептид между D и АМС, высвобождая таким образом флуорогенный зеленый АМС. После выдерживая экспериментального образца с клетками в 96-луночных микропланшетах среду аспирируют из планшетов и в каждую лунку добавляют PBS. Микропланшеты хранят при -80°C для лизирования клеток и до

следующего анализа. В день анализа микропланшеты удаляют из морозильной камеры и оттаивают. В каждую ячейку добавляют каспас-буфер с флуоресцентным субстратом и микропланшеты инкубируют при комнатной температуре в течение часа. Количественное измерение высвобожденного АМС проводят с помощью спектрофлуориметра при длине волны возбуждения 360 нм и длине волны излучения 460 нм. Полученные величины представляют в относительных единицах флуоресценции (relative fluorescent unit - RFU). В отличие от паклитаксела, камптотецина и стауроспорина, которые, как сообщалось, способны индуцировать апоптоз в различных клеточных линиях в дозах 1 мкМ или ниже, для DC1822, DC5823, DC5915 и DC5938 в концентрациях до 300 мкМ в данной системе индуцирования каспас-3 не наблюдалось.

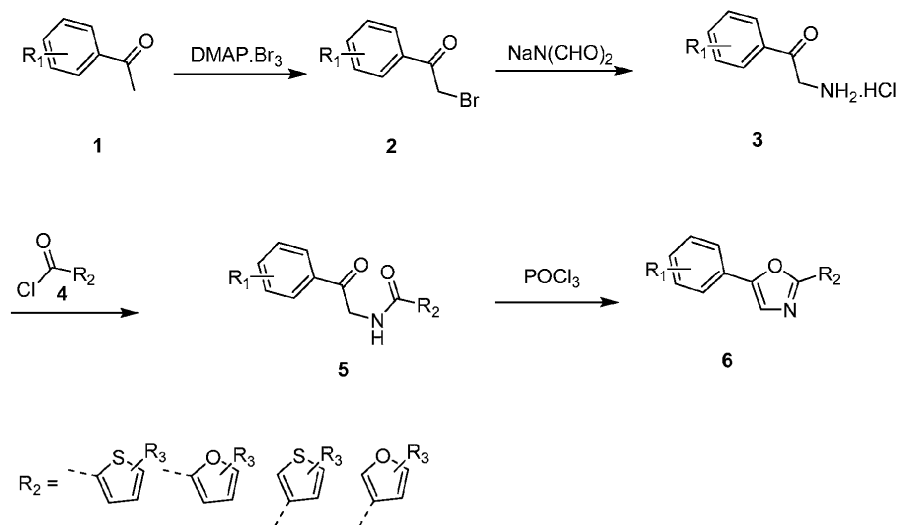
Для подтверждения того, что указанные соединения воздействуют на нематоды не посредством индуцирования апоптоза, мутанты *Caenorhabditis elegans* с нарушенным апоптотическим путем метаболизма, *ced-3(n717)* и *ced-4(N1162)* мутанты (Ellis H.M., Horvitz H.R. Genetic control of programmed cell death in the nematode *C.elegans.*, 1986, Cell 44:817-829), оценивают на восприимчивость к 10 мкг/мл DC5823 на NGM агаровых планшетах. Никакого фенотипического различия в восприимчивости линией *C.elegans* дикого типа (N2 Bristol) и *ced-3* и *ced-4* мутантами не наблюдалось, включая время смертности.

Эти данные указывают, что заявленные структуры не воздействуют на апоптоз в любых клетках млекопитающих или нематодах.

Пример 11. Описание синтеза соединений формул с I по VII.

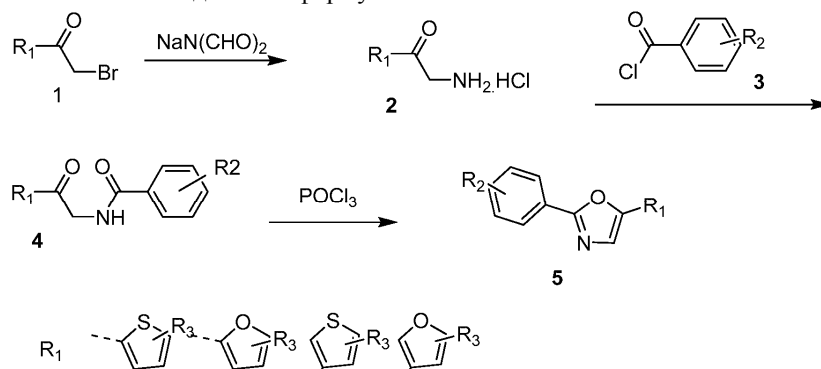
Соединения формулы с I по VII согласно изобретению могут быть получены с использованием способов, известных специалисту данной области техники. В частности, соединения формул Ia и Ib согласно настоящему изобретению могут быть получены, как представлено на схеме 1. α -аминокетоны 3 получают из ацетофенонов 1 в соответствии с двухстадийной методикой, которая включает в себя bromирование трибромидом 4-(диметиламино)пиридина и последующим аминированием промежуточного бромида 2 диформиламидом натрия. После этого аминокетон 3 подвергают взаимодействию с подходящим ацилхлоридом 4 с получением ациламинокетона 5. Циклизация линейного предшественника 5 с получением 2,5-дизамещенного 1,3-оксазолового аналога 6 проводится с помощью оксихлорида фосфора в ДМФА с хорошими выходами.

Схема 1. Схема синтеза соединений формул Ia и Ib



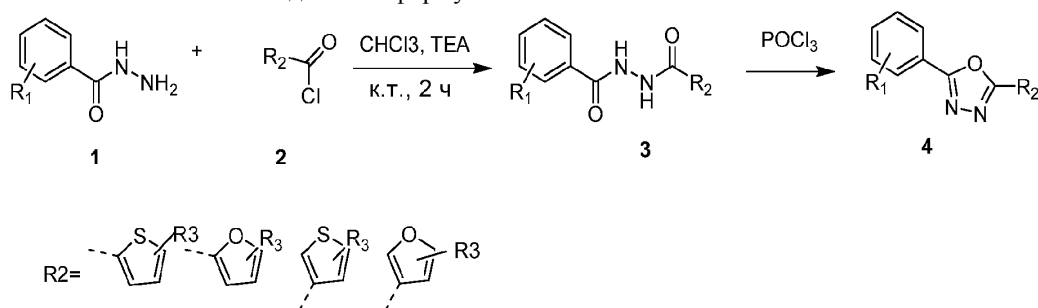
В частности, соединения формул Ia и Ib согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 2. α -аминокетон 2 получают из бромидного предшественника 1 аминированием диформиламида натрия и затем подвергают взаимодействию с ацилхлоридом 3 с получением ациламинокетона 4. Циклизация линейного предшественника 4 до 2,5-дизамещенного производного 1,3-оксазола 5 проводится с использованием оксихлорида фосфора в ДМФА с хорошими выходами.

Схема 2. Схема синтеза соединений формул IIa и IIb



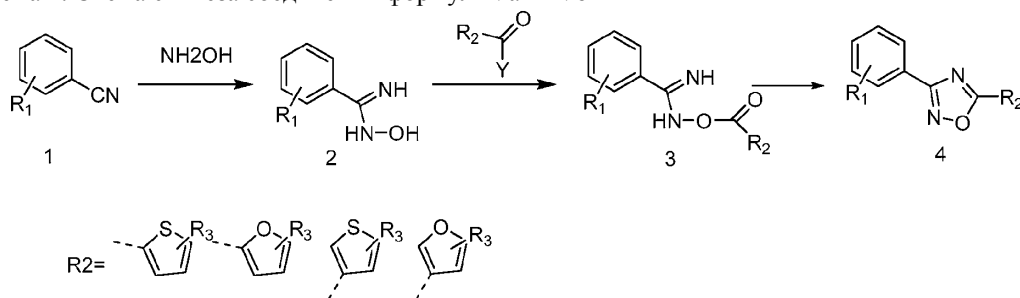
В частности, соединения формулы IIIa и IIIb согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 3. Бензогидразид 1 подвергается взаимодействию с ацилхлоридом 2 в хлороформе в присутствии триэтиламина (TEA) при температуре окружающей среды с получением ацилбензогидразида 3. Ацилирование диацилгидразина 3 до 2,5-дизамещенного 1,3,4-оксадиазола 4 проводится с помощью оксихлорида фосфора (POCl_3) в ДМФА.

Схема 3. Схема синтеза соединений формул IIIa и IIIb



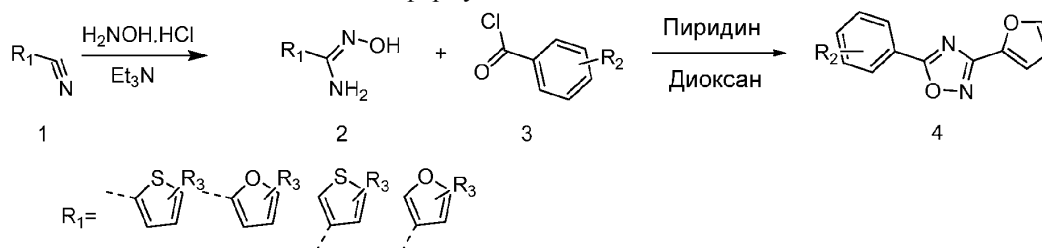
В частности, соединения формулы IVa и IVb согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 4. Бензонитрил 1 подвергается превращению в соответствующий гидроксиимидат 2 в результате взаимодействия с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии DIEA в метаноле при комнатной температуре в течение ночи. Затем бензогидроксиимидат 2 подвергается ацилированию подходящим фуран- или тиофенкарбонилхлоридом ($\text{R}_2\text{-CO-Y}$) в присутствии пиридина и последующей DCC дегидратации с получением 3,5-дизамещенного производного 1,2,4-оксадиазола.

Схема 4. Схема синтеза соединений формул IVa и IVb



В частности, соединения формул Va и Vb согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 5.

Схема 5. Схема синтеза соединений формул Va и Vb

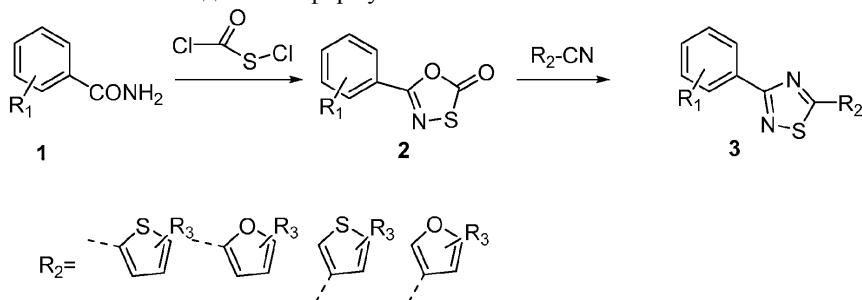


Сначала подходящий аналог фуран- или тиофеннитрила 1 подвергается превращению в соответствующий гидроксиимидат 2 взаимодействием с гидроксиламином в метаноле в присутствии DIEA. Затем промежуточный продукт 2 подвергается взаимодействию с подходящим замещенным бензоилхлоридом

3 в смеси пиридина и диоксана с получением целевого 3,5-дизамещенного производного 1,2,4-оксадиазола 4.

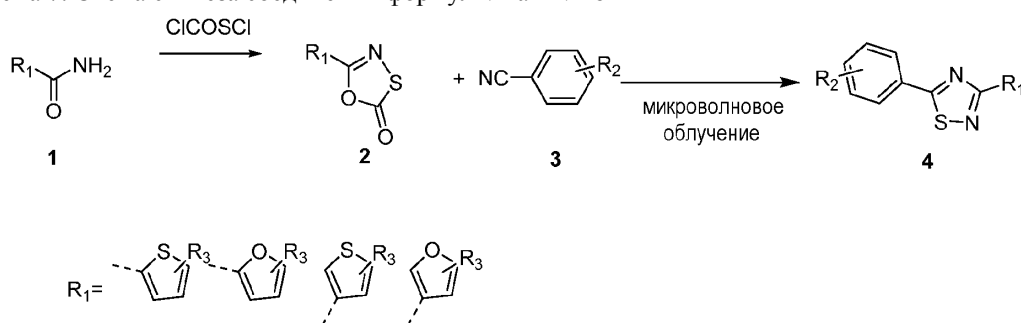
В частности, соединения формул VIa и VIb согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 6. Синтез начинается с взаимодействия подходящего бензамида 1 с хлоркарбонилсульфенилхлоридом для получения оксатиазолонна 2. На следующей стадии промежуточный оксатиазолин 2 подвергается взаимодействию с подходящим фуран- или тиофеннитрилом в толуоле в условиях микроволнового облучения с получением целевого 3,5-дизамещенного производного 1,2,4-тиадиазола 3.

Схема 6. Схема синтеза соединений формулы VIa и VIb



В частности, соединения формул VIIa и VIIb согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 7. Подходящий фуран- или тиофенкарбоксамид 1 подвергается взаимодействию с хлоркарбонилсульфенилхлоридом с получением промежуточного оксатиазолонна. Затем оксатиазолиновый промежуточный продукт 2 подвергается взаимодействию с подходящим бензонитрилом в толуоле в условиях микроволнового облучения с получением целевого 3,5-дизамещенного производного 1,2,4-тиадиазола 4.

Схема 7. Схема синтеза соединений формул VIIa и VIIb



Пример получения соединения формулы Ia: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(тиофен-2-ил)оксазол.

Смесь 4'-хлор-2'-фторацетофенона (17,5 г, 100 ммоль), трибромида 4-(диметиламино)пиридина (40,0 г, 110 ммоль) и уксусной кислоты (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. К смеси добавляют воду (150 мл), смесь перемешивают в течение 30 мин, осадок собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме, получая целевой промежуточный бромид в виде твердого белого вещества (24 г, 95%).

К раствору бромидного соединения (24 г, 90 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляют диформиламид натрия (9,0 г, 95 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры в течение ночи. Смесь фильтруют для удаления NaBr. Фильтрат концентрируют с получением промежуточного диформиламида в виде масла коричневого цвета, добавляют 23,6 г EtOH (300 мл) и 30% HCl (90 мл), смесь перемешивают при 50°C в течение 5 ч и охлаждают до комнатной температуры в течение ночи, в процессе чего продукт кристаллизуется, выпадая в осадок. Твердый продукт собирают фильтрацией, промывают дихлорметаном и сушат до постоянной массы, получая целевой гидрохлорид аминокетона в виде твердого белого вещества (6,3 г, 31%), которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез ациламинокетона проводят в соответствии с методикой, описанной в литературе (J. Med. Chem., 1986, 29, 333-341). Суспензию гидрохлорида 2-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)этанона (6,3 г, 28 ммоль) в воде (50 мл) и EtOAc (100 мл) охлаждают на ледяной бане. Небольшими порциями к смеси добавляют сначала NaHCO₃ (11,9 г, 140 ммоль), затем 2-тиофенкарбонилхлорид (4,25 г, 29 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. К смеси добавляют воду (50 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме, получая ациламинокетон 5 в виде твердого вещества желтого цвета (7,7 г, 92%). Органические слои объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме с получением сырого продукта (7,8 г). Полученный продукт очищают кристаллизацией из EtOH (25 мл), получая 5,0 г (69%) твердого вещества желтого цвета.

Молекулярная формула: $C_{13}H_7ClFNOS$; М.м. 279,72.

ВЭЖХ-ESMS: $t_R=6,04$ мин; m/z : 279,9 (M+H); ВЭЖХ чистота 98,0% (216 нм); 99% (250 нм).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 7,74-7,85 (м, 2H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,14-7,20 (м, 1H).

Пример получения соединения формулы IIa: 2-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(тиофен-2-ил)оксазол.

Смесь 2-(2-бромацетил)тиофена (2,05 г, 10 ммоль), диформиламида натрия (1,05 г, 11 ммоль) и ацетонитрила (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют для удаления NaBr. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая масло коричневого цвета (2,0 г). К маслу добавляют EtOH (930 мл), затем концентрированную HCl (30%, 10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме, получая твердое липкое вещество (2,1 г). Полученный гидрохлорид аминокетона загрязнен некоторым количеством NH_4Cl (согласно 1H -ЯМР спектру), и его используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь сырого гидрохлорида амина в EtOAc (40 мл) и воды (20 мл) энергично перемешивают и охлаждают на ледяной бане. К смеси добавляют $NaHCO_3$ (8,3 г, 100 ммоль), затем 4-хлор-2-фторбензоилхлорид (1,9 г, 10 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывают водой, сушат ($MgSO_4$) и концентрируют с получением твердого вещества коричневого цвета (2,0 г). Полученный сырой продукт представляет собой смесь целевого ациламинокетона и 4-хлор-2-фторбензамида (полученного в результате взаимодействия хлорида аммония, присутствующего в исходном аминокето-соединении, с ацилхлоридом).

Промежуточный ациламинокетон растворяют в ДМФА (25 мл), к полученному раствору добавляют $POCl_3$ (2,3 г, 15 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 дней. Добавляют ледяную воду и смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывают водой (3×30 мл), сушат ($MgSO_4$) и концентрируют, получая смесь твердое вещество коричневого цвета/масло (1,7 г). Колоночная хроматография (гепт./EtOAc 2/1) приводит к получению твердого вещества (1,0 г), которое еще не является чистым. Кристаллизация из MeOH (5 мл) приводит к получению чистого (0,6 г, 22%) 2-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(тиофен-2-ил)оксазола с ВЭЖХ чистотой >99,0% (215 и 254 нм).

Молекулярная формула: $C_{13}H_7ClFNOS$; М.м. 279,72;

ЖХ-МС: $t_R=9,46$ мин, m/z : 279,9 (M+H).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 7,98-8,08 (м, 1H), 7,22-7,42 (м, 5H), 7,08-7,14 (м, 1H).

Пример получения соединения формулы IIIa: 2-(4-хлорфенил)-5-тиофен-2-ил-[1,3,4]оксадиазол.

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляют 2,0 г (11,7 ммоль, 1 экв.) 4-хлорбензгидразида (1) в 100 мл амелен-стабилизированного хлороформа с последующим добавлением 4 мл (29,25 ммоль, 2,5 экв.) TEA. Затем к смеси по каплям добавляют 1,4 мл (12,87 ммоль, 1,1 экв.) 2-тиофенкарбонилхлорида (2) и полученную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Ход реакции контролируют ЖХМС с двенадцатиминутным градиентом. Образованных белый осадок отфильтровывают, промывают хлороформом и затем сушат в высоком вакууме в течение двух часов. Полученный продукт представляют собой целевой диацилгидразид, который используют в следующей стадии без дополнительной очистки. Сырой диацилгидразид растворяют в 60 мл $POCl_3$ при нагревании. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником на масляной бане (100-110°C) в течение 5-7 ч. Ход реакции контролируют ЖХМС с двенадцатиминутным градиентом. Когда реакция циклизации завершается (согласно ЖХМС), $POCl_3$ осторожно выпаривают в вакууме, после чего реакцию смесь нейтрализуют 1н раствором гидроксида аммония. Продукт экстрагируют этилацетатом (300 мл) из насыщенного раствора $NaHCO_3$ (200 мл), промывают насыщенным раствором соли (2×200 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают досуха. Продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (гексан → 12% этилацетат/гексан), затем перекристаллизовывают из смеси гексан/этилацетат (5:1), получая 1,3 г целевого 2-(4-хлорфенил)-5-тиофен-2-ил-[1,3,4]оксадиазола (42%) в виде твердого белого вещества.

Химическая формула: $C_{12}H_7ClN_2OS$; М.м. 262,71; ЭСМС: m/z 263 (M+H);

1H -ЯМР (250 МГц, D_6 -ДМСО): 8,08-8,12 (м, 2H), 7,96-7,99 (м, 2H), 7,69-7,72 (м, 2H), 7,32-7,35 (м, 1H).

Пример получения соединения формулы IVa: 3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-фуран-2-ил-[1,2,4]-оксадиазол.

В круглодонной колбе объемом 500 мл 4-хлор-2-метилбензонитрил (10 г, 66 ммоль) растворяют в 200 мл метанола. К раствору добавляют хлорид гидроксиламмония (4,56 г, 66 ммоль), растворенный в DIEA (диизопропилэтиламин) (23 мл, 132 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Растворители удаляют. Остаток растворяют в 200 мл $CHCl_3$. К смеси добавляют 2-фурилхлорид (10,5 мл, 66 ммоль), растворенный в DIEA (23 мл, 132 ммоль). После завершения реакции смесь экстрагируют хлороформом и водой. Органический слой разделяют, промывают раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают досуха. Остаток растворяют в 200 мл диоксаном. К смеси добавляют 1 экв. DIC (N,N' -диизопропилкарбодиимид) с последующим добавлением 1 экв. DIEA. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции смесь охлаждают. Рас-

творители удаляют в вакууме. Остаток экстрагируют этилацетатом и водой. Органический слой отделяют, промывают раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают досуха. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-20% этилацетат/гексаны), получая 4,96 г целевого соединения 3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-фуран-2-ил-[1,2,4]-оксадиазола в виде белого порошка (общий выход 28,8%).

Молекулярная формула: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$; М.м. 260,04; ВЭЖХ чистота: 99,9% (254 нм); ЖХ-ЭСМС: $t_R=7,55$ мин; m/z 261,1 (M+1);

^1H -ЯМР (250 МГц, D_6 -ДМСО): 8,18-8,19 (м, 1H), 7,98-8,01 (д, J=8,3, 1H), 7,64-7,65 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,46-7,50(м, 1H) 6, 87-6, 89 (м, 1H), 2,59(с,3H).

Пример получения соединения формулы IVa: 3-(4-бром-2-метилфенил)-5-фуран-2-ил-[1,2,4]-оксадиазол.

В круглодонной колбе объемом 500 мл растворяют 4-бром-2-метилбензонитрил (5 г, 25 ммоль) в 200 мл метанола. К смеси добавляют хлорид гидроксиламмония (1,72 г, 25 ммоль) с последующим добавлением DIEA (диизопропилэтиламина) (8,7 мл, 50 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Растворители удаляют. Остаток растворяют в 200 мл CHCl_3 . К смеси добавляют 2-фурилхлорид (3,97 мл, 25 ммоль) с последующим добавлением DIEA (8,7 мл, 50 ммоль). После завершения реакции смесь экстрагируют хлорформом и водой. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают досуха. Остаток растворяют в 200 мл диоксанов. К смеси добавляют 1 экв. DIC ($\text{N,N}'$ -диизопропилкарбодиимид) с последующим добавлением 1 экв. DIEA. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции смесь охлаждают.

Растворители удаляют в вакууме. Остаток экстрагируют этилацетатом и водой. Органический слой отделяют, промывают раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают досуха. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-20% этилацетат/гексаны), получая 2,23 г целевого соединения 3-(4-бром-2-метилфенил)-5-фуран-2-ил-[1,2,4]оксадиазола в виде белого порошка (общий выход 36%).

Химическая формула: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$; М.м.: 305,13; ВЭЖХ чистота >99,0%; (254 нм) ЭСМС: $t_R=7,81$ мин; m/z 305,1 (M+1);

^1H -ЯМР (250 МГц, D_6 -ДМСО): 8,18-8,19 (м, 1H), 7,92 (д, J = 8,3, 1H), 7,58-7,70 (м, 3H), 6,86-6,90 (м, 1H), 2,59 (с, 3H).

Пример получения соединения формулы Va: 5-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

К раствору 2-фуронитрила (1,9 г, 20 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилamina (1,4 г, 20 ммоль) и триэтиламин (2,1 г, 20 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют в вакууме. Остаток смешивают с EtOAc (50 мл). Твердый осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют с получением вязкого масла (2,5 г, 99%). Н-ЯМР спектр соответствует желаемому гидроксимидинового производному, которое загрязнено $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$. Сырой продукт, полученный в данной реакции, используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

К суспензии 4-хлор-2-метилбензойной кислоты (3,4 г, 20 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляют одну каплю ДМФА с последующим добавлением оксалилхлорида (3,2 г, 25 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи, в процессе чего все твердое вещество растворяется. Смесь концентрируют в вакууме, упаривают с дихлорметаном для удаления избытка оксалилхлорида. Полученный хлорангидрид переносят в смесь диоксан/пиридин (10/1, 55 мл) и добавляют гидроксамидин (2,5 г, 20 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляют воду (100 мл), выпавший твердый осадок собирают фильтрацией и сушат, получая 6,2 г сырого продукта. Перекристаллизация из MeOH (40 мл) приводит к получению чистого 5-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (2,6 г, выход 47%).

Молекулярная формула: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$; М.м. 260,04; ВЭЖХ чистота: >99,9% (216 нм); 99,9% (324 нм); ЖХ-ЭСМС: $t_R=9,46$ мин; m/z 261,1 (M+1);

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,10 (дд, J=8,1, 1H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,32-7,42 (м, 2H), 7,18-7,22 (дд, J=2,7, 0,9, 1H), 6,58-6,62 (м, 1H), 2,89 (с, 3H).

Пример получения соединения формулы VIa: (2,4-дихлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол.

Смесь 2,4-дихлорбензамида (25 г, 131,5 ммоль) и хлоркарбонилсульфенилхлорида (19 г, 145 ммоль) в толуоле (150 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч (образование газообразной HCl контролируют с помощью pH-бумаги). После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют в вакууме, получая целевое оксатиазолоновое соединение в виде твердого, не совсем белого вещества (32,4 г, 99%), которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки. В ампуле объемом 20 мл смесь оксатиазола 8a (2 г, 8 ммоль) и 2-фуронитрила (10 г, 107 ммоль) нагревают в микроволновой печи при 190°C в течение 20 мин. Реакцию проводят 10 раз и объединенную смесь отгоняют (Kugelhohr) при 100°C/20 мбар для удаления избытка 2-фуронитрила (выделенный 2-фуронитрил используют снова). Смесь дополнительно отгоняют при 150°C/10 мбар для удаления побочного нитрила 10 (твердое

вещество желтого цвета, 6,5 г, 47%). Остаток после отгонки (приблизительно 10 г) переносят в дихлорметан (50 мл), фильтруют и фильтрат концентрируют, получая твердое вещество коричневого цвета (8 г). Перекристаллизация с растворением в теплом MeOH (50 мл) и добавлением воды (10 мл) приводит к получению чистого (2,4-дихлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазола в виде твердого вещества коричневого цвета (4,7 г, 20% выход).

Химическая формула: $C_{12}H_6Cl_2N_2OS$; М.м.: 297,16; ВЭЖХ-ЭСМС: $t_R=6,5$; m/z : 296,96; 298,95 (M+1); ВЭЖХ чистота >99% (221 нм), >99% (263 нм), >99,0 % (306 нм);

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 7,90 (дд, J=8,4, 1H), 7,57-7,58 (м, 1H), 7,29 (дд, J=8,4, 1,8), 7,48 (д, J=1,8, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 6,55-6,59 (м, 1H).

Пример получения соединения формулы VIa: 3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол.

Смесь 4-хлор-2-метилбензойной кислоты (50 г, 0,29 моль), дихлорметана (200 мл) и 0,5 мл ДМФА при перемешивании магнитной мешалкой охлаждают на ледяной бане. Охлажденную смесь соединяют с ловушкой абсорбции газа. К смеси по каплям в течение 1 ч добавляют оксалилхлорид (44,5 г, 0,35 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, в процессе чего все твердое вещество растворяется. Раствор концентрируют в вакууме и отгоняют с дихлорметаном для удаления избытка оксалилхлорида. Остаток переносят в ТГФ (200 мл) и перемешивают механической мешалкой с охлаждением на бане с ледяной водой. К смеси в течение 15 мин добавляют водный 25% раствор аммиака (100 мл), что приводит к образованию осадка. ТГФ удаляют на роторном испарителе и добавляют воду (100 мл). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Твердый продукт собирают фильтрацией и сушат в вакууме, получая 2-метил-4-хлорбензамид (43,7 г, выход 89%), который используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь 2-метил-4-хлорбензамида (31,35 г, 185 ммоль), толуола (400 мл) и хлоркарбонилсульфенилхлорида (25 г, 190 ммоль) при механическом перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют в вакууме, получая продукт в форме твердого вещества желтого цвета (40 г, 95%). Н-ЯМР показывает, что данная смесь состоит из целевого оксадиазолонового соединения, нитрильного побочного продукта и исходного амида в соотношении 85:10:5. Полученную смесь используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Сырое производное оксадиазолон (2,0 г, 8,8 ммоль) и 2-фуронитрил (16 г, 170 ммоль) смешивают и нагревают в течение 20 мин при 190°C в микроволновой печи. Десять порций объединяют и смесь отгоняют (Kugelrohr) при 100°C/30 мбар для удаления избытка 2-фуронитрила (который снова используют в следующих реакциях в микроволновой печи). Остаток дополнительно перегоняют при 150°C/20 мбар для удаления нитрильного побочного продукта. Остаток 5,5 г объединяют с остатком других десяти реакций в микроволновой печи (4,5 г) и очищают колоночной хроматографией. Полученные 4,5 г (85% чистоты ВЭЖХ) перекристаллизовывают из MeOH (50 мл), получая чистый 3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (3,6 г, выход 7,5%).

Химическая формула: $C_{13}H_9ClN_2OS$; М.м.: 278,7; ВЭЖХ-ЭСМС: $t_R=6,36$ мин и m/z 277,0 (M+1); ВЭЖХ чистота: >95% (220 нм) 95% (270 нм).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 8,06, (дд, J=7,8, 1H), 7,62-7,63 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 3H), 6,61-6,63 (м, 1H), 2,66 (с, 3H).

Пример получения соединения формулы VIa: 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол.

Смесь 4-хлорбензамида (20,23 г, 130 ммоль), толуола (150 мл) и хлоркарбонилсульфенилхлорида (19 г, 145 ммоль) при механическом перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют в вакууме, получая твердую пену желтого цвета (27,65 г, 100%). Н-ЯМР показывает, что продукт представляет собой почти чистое оксадиазолоновое соединение, которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки. Оксадиазолоновое производное (1,71 г, 8 ммоль) и 2-фуронитрил (15 г, 160 ммоль) смешивают и нагревают в течение 20 минут при 190°C в микроволновой печи. Десять порций объединяют и полученную массу перегоняют (Kugelrohr) при 100°C/30 мбар для удаления избытка 2-фуронитрила (который снова используют в следующих реакциях в микроволновой печи). Остаток дополнительно перегоняют при 150°C/20 мбар для удаления нитрильного побочного продукта. Остаток (5 г) перекристаллизовывают из MeOH, получая 3,5 г твердого продукта. Продукт объединяют с остатком других 5 реакций в микроволновой печи (2,6 г) и очищают колоночной хроматографией. Полученный продукт (4,4 г, 90% чистота ВЭЖХ) перекристаллизовывают из смеси гептан/EtOAc (7/1, 50 мл), получая чистый 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (3,35 г, выход 10%).

Химическая формула: $C_{12}H_7ClN_2OS$; молекулярная масса: 262,71; ВЭЖХ-ЭСМС: $t_R=6,06$ мин; m/z : 263,00, 264,99 (M+1).

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 8,24-8,33 (м, 2H), 7,63-7,65 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,23-7,28 (м, 1H), 6,62-6,64 (м, 1H).

Пример получения соединения формулы VIIa: 5-(2-хлор-4-метилфенил)-3-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол.

Смесь 2-фууроиламида (полученного из 2-фуорилхлорида и водного гидроксида аммония, 1,13 г, 10

ммоль) и хлоркарбонилсульфенилхлорида (2,0 г, 15 ммоль) в толуоле (20 мл) при перемешивании магнитной мешалкой кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют, получая 1,7 г целевого оксадиазолон в виде твердого вещества желтого цвета (почти с количественным выходом), который используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

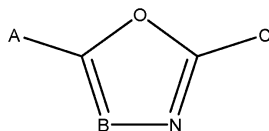
Смесь оксадиазолонового соединения (170 мг, 1 ммоль) и 4-хлор-2-метилбензонитрила (3,03 г, 20 ммоль) нагревают в микроволновой печи при 190°C в течение 20 мин. Реакцию повторяют и полученные смеси объединяют. Избыток нитрильного побочного продукта (фуронитрил) удаляют в вакууме (120°C, 0,3 мбар). Полученный твердый продукт коричневого цвета (100 мг) переносят в теплый MeOH (10 мл) и декантируют от нерастворимого материала (предположительно серы). MeOH раствор оставляют при комнатной температуре на ночь. Выпавший твердый осадок собирают и сушат, получая 5-(2-хлор-4-метилфенил)-3-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол в виде твердого вещества коричневого цвета (40 мг, 7%). ЯМР подтверждает структуру.

Химическая формула: $C_{13}H_9ClN_2OS$; М.м.: 278,7; ВЭЖХ-ЭСМС: $t_R=6,36$ мин и m/z 277,01 (M+1); ВЭЖХ чистота: 93,5 (216 нм), 91% (324 нм);

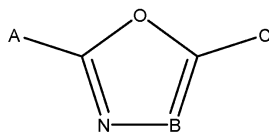
1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 7,87 (дд, $J=8,1$, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H), 7,24-7,32 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 1H), 6,50-6,56 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ контроля растительных паразитарных нематод, включающий нанесение композиции на растение, семена или почву, где композиция содержит эффективное количество соединения формул I, II или их соли



Формула I



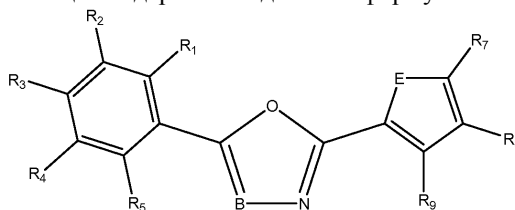
Формула II

где А представляет собой фенил, который может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CF_3 , CH_3 , OCF_3 , OCH_3 , CN и $C(H)O$;

В представляет собой $C(H)$; и

С представляет собой фуранил, который может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH_3 , OCF_3 .

2. Способ по п.1, где композиция содержит соединение формулы Ia или его соль



Формула Ia

где R_1 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 ;

R_2 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF_3 ;

R_3 выбран из водорода, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN и $C(H)O$;

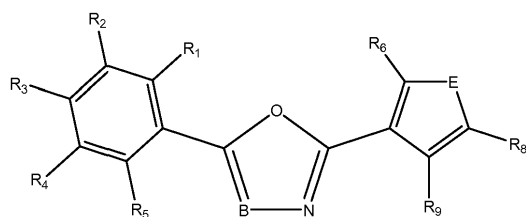
R_7 и R_8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и фтора;

R_9 выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH_3 и OCF_3 ;

В представляет собой $C(H)$; и

Е представляет собой O.

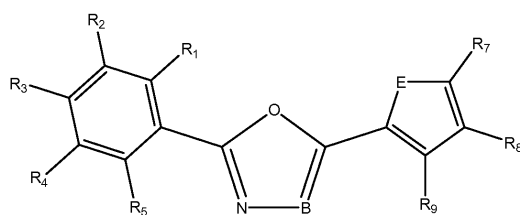
3. Способ по п.1, где композиция содержит соединение формулы Ib или его соль



Формула I b

где R₁ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ и OCF₃;
 R₂ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF₃;
 R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN и C(H)O;
 R₈ выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;
 R₆ и R₉ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH₃ и OCF₃;
 В представляет собой C(H); и
 Е представляет собой O.

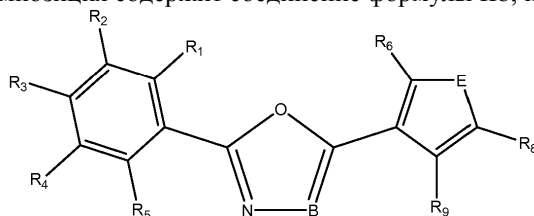
4. Способ по п.1, где композиция содержит соединение формулы IIa или его соль



Формула II a

где R₁ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ и OCF₃;
 R₂ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF₃;
 R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN и C(H)O;
 R₇ и R₈ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и F;
 R₉ выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH₃ и OCF₃;
 В представляет собой C(H); и
 Е представляет собой O.

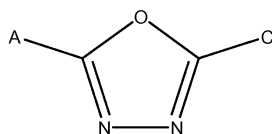
5. Способ по п.1, где композиция содержит соединение формулы IIb, или его соль



Формула II b

где R₁ и R₅ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ и OCF₃;
 R₂ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF₃;
 R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, CH₃, CF₃, F, Cl, Br, OCF₃, OCH₃, CN и C(H)O;
 R₈ выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;
 R₆ и R₉ независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH₃ и OCF₃;
 В представляет собой C(H); и
 Е представляет собой O.

6. Способ контроля растительных паразитарных нематод, включающий нанесение композиции на растение, семена или почву, где композиция содержит эффективное количество соединения формулы III или его соль



Формула III

где А представляет собой фенил, который может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CF₃, CH₃, OCF₃, OCH₃, CN и C(H)O; и

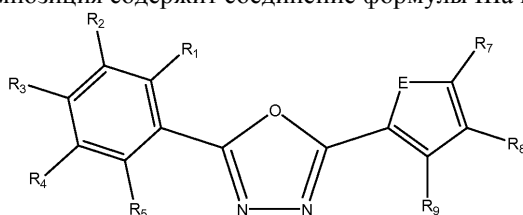
С представляет собой тиенил или фуриил, каждый из которых может быть необязательно незави-

симо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, CH_3 и OCF_3 .

7. Способ по п.6, где С представляет собой тиенил.

8. Способ по п.6, где С представляет собой фуранил.

9. Способ по п.6, где композиция содержит соединение формулы IIIa или его соль



Формула IIIa

где R_1 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 ;

R_2 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF_3 ;

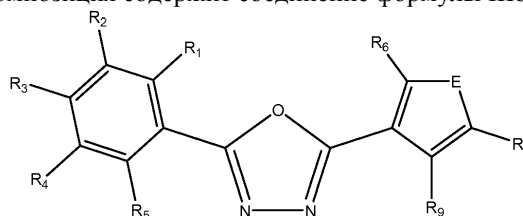
R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN и $\text{C}(\text{H})\text{O}$;

R_7 и R_8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и фтора;

R_9 выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH_3 и OCF_3 ; и

E представляет собой O или S.

10. Способ по п.6, где композиция содержит соединение формулы IIIb или его соль



Формула IIIb

где R_1 и R_5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 ;

R_2 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, Br и CF_3 ;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN и $\text{C}(\text{H})\text{O}$;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

R_6 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CH_3 и OCF_3 ; и

E представляет собой O или S.

11. Способ по п.9 или 10, где E представляет собой S.

12. Способ по п. 9 или 10, где E представляет собой O.

13. Способ по любому из пп.1-12, где композиция включает поверхностно-активное вещество.

14. Способ по любому из пп.1-13, где композиция включает сорастворитель.

15. Способ по любому из пп.1-14, где композиция включает один или несколько инсектицидов, фунгицидов, гербицидов или других пестицидов.

16. Способ по п.15, где инсектицид, фунгицид, гербицид или другой пестицид выбран из группы, состоящей из авермектина, ивермектина, милбемицина, имидаклоприда, алдикарба, оксамилла, фенамифоса, фостиазата, метам-натрия, этридиязола, пентахлорнитробензола (ПХНБ), флутоланила, металаксилла, мифеноксама, фосетил-алюминия, силтиофама, флудиоксонилла, миклобутанила, азоксистробина, хлороталонила, пропиконазола, тебуконазола, пиракlostробина, трифлорисульфурона, глифосата и галосульфурона.

17. Способ по любому из пп.1-16, где растительная паразитарная нематода выбрана из *M.incognita*, *H.glycines*, *B.longicaudatus*, *H.contortus*, *A.suum* и *B.malay* или где растительная паразитарная нематода представляет собой нематоду одного из следующих родов: *Pratylenchus*, *Heterodera*, *Globodera*, *Meloidogyne*, *Rotylenchulus*, *Hoplolaimus*, *Belonolaimus*, *Longidorus*, *Paratrichodorus*, *Ditylenchus*, *Xiphinema*, *Helicotylenchus*, *Radophoius*, *Hirschmanniella*, *Tylenchorhynchus* и *Trichodorus*.

18. Способ по любому из пп.1-17, где композицию наносят на семена.

19. Семена, имеющие нематоцидное покрытие, содержащее соединение формул I, II, III или его соль по любому из пп.1-12.

20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

5-(4-фторфенил)-2-(фуран-2-ил)оксазола;

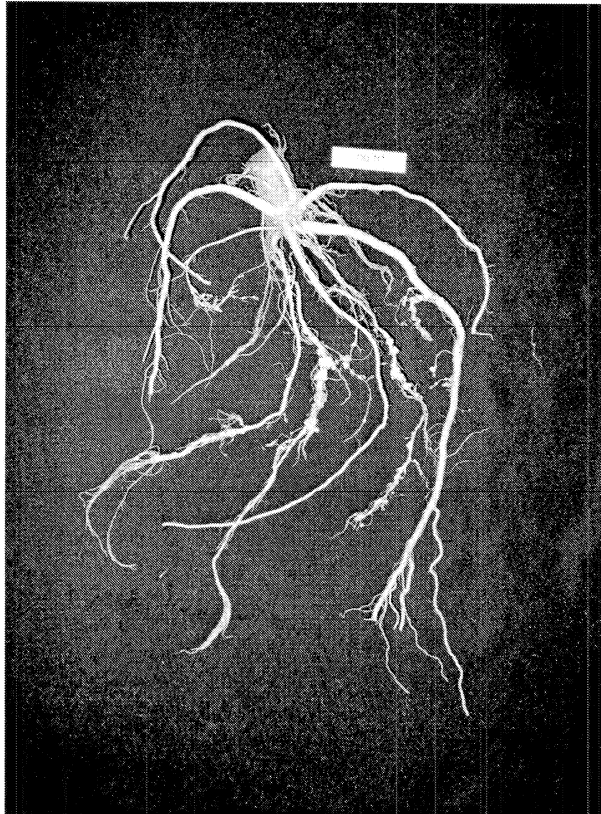
5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(тиен-2-ил)оксазола;

2-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(тиен-2-ил)оксазола;

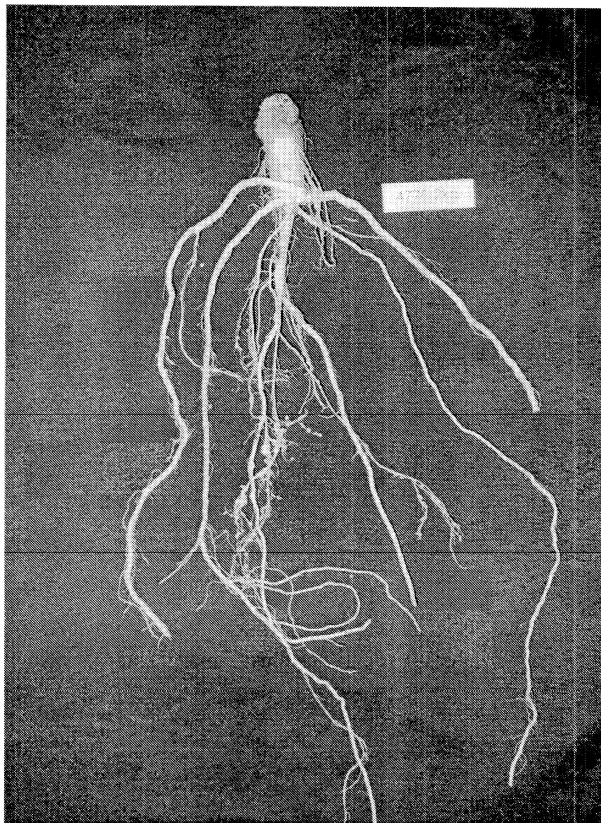
5-(4-хлорфенил)-2-(фуран-3-ил)оксазола; или

2-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1,3,4-оксадиазола.

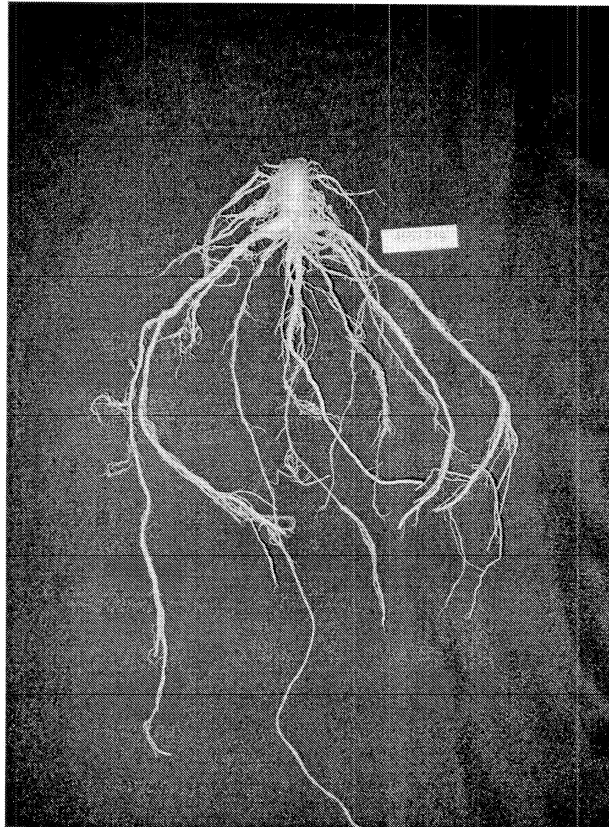
21. Способ борьбы с растительными паразитарными нематодами, включающий нанесение на растение, семена или почву композиции, содержащей эффективное количество соединения по п.20.



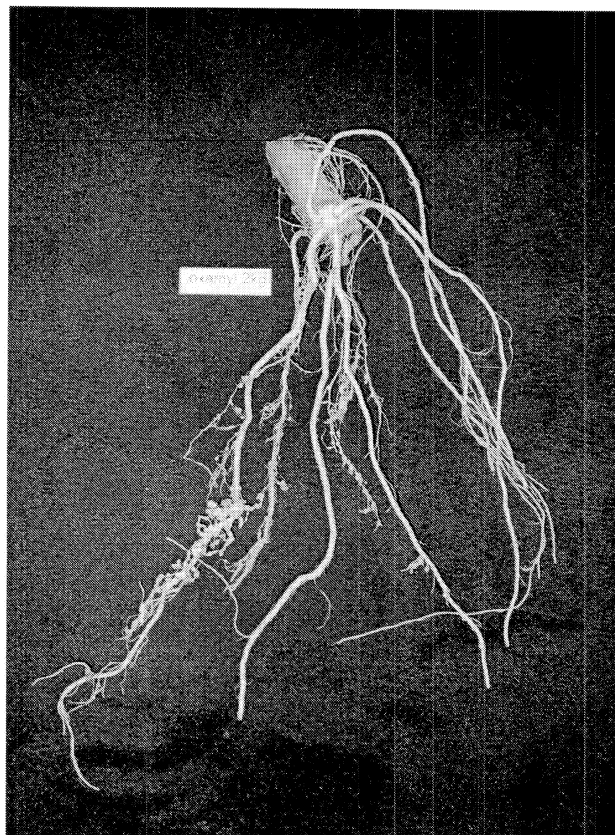
Фиг. 1



Фиг. 2



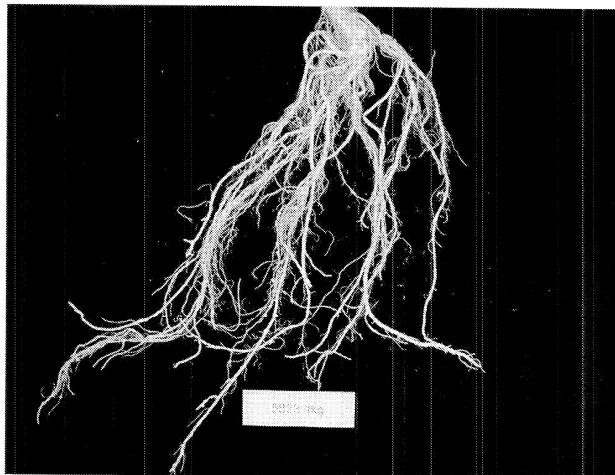
Фиг. 3



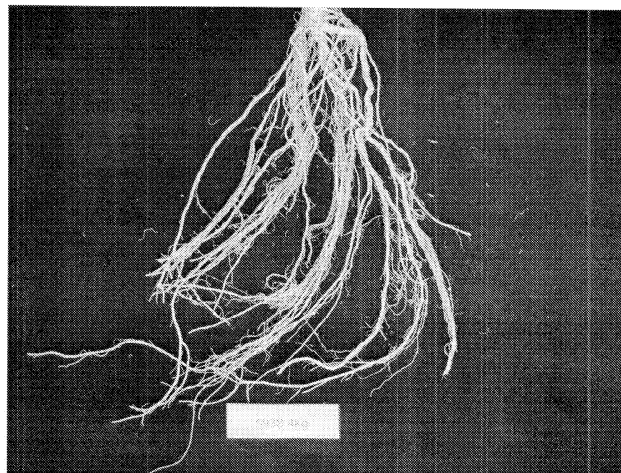
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7