

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034387**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.03

(21) Номер заявки
201792519

(22) Дата подачи заявки
2016.05.17

(51) Int. Cl. **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

(54) ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ(31) **62/163,106**(32) **2015.05.18**(33) **US**(43) **2018.04.30**(86) **PCT/US2016/032877**(87) **WO 2016/187201 2016.11.24**

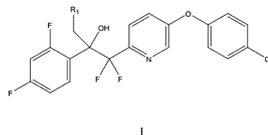
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВАЙМЕТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС
(НК), ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Хекстра Уиллиам Дж., Йейтс
Кристофер М., Шотцингер Роберт
Дж., Лосо Майкл Р., Густафсон Гэри
Д., Зулленбергер Майкл Т., Стюард
Кимберли, Делгадо Хавьер, Ванг
Ксуелин (US)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(56) **WO-A1-2012177635
WO-A1-2014193974
WO-A1-2010146113
WO-A2-2010147302
WO-A2-2009020323**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой R₁ определена в настоящей заявке, или их приемлемой соли, сольвату, пролекарству или гидрату. Соединения формулы I являются ингибиторами металлоферментов, таких как ланостеродеметилаза (CYP51).

034387 B1

034387 B1

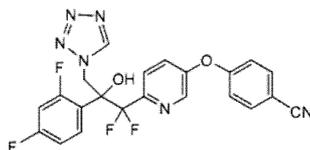
Область изобретения

Настоящее изобретение относится к противогрибковым соединениям. Настоящее изобретение также относится к способам получения этих соединений, к противогрибковым и фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению для лечения и контроля грибковых заболеваний или нарушений, особенно в сельском хозяйстве.

Уровень техники

Фунгициды представляют собой соединения природного или синтетического происхождения, которые действуют для защиты и лечения растений от повреждений вызванных сельскохозяйственно релевантных грибов. Как правило, ни один фунгицид не является полезным во всех ситуациях, и, как следствие, существует потребность в новых фунгицидных агентах, которые могут иметь лучшую эффективность, быть более легкими в использовании и/или быть более экономичными.

В патенте США № 8748461 описывается ряд фунгицидных соединений, которые действуют в качестве модуляторов (например, ингибиторов) активности металлоферментов. Одним конкретным соединением, раскрытым в патенте США № 8748461, является 4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-илокси)бензонитрил (пример 5 в US 8748461), структура которого показана далее



Пример 5 в US 8748461.

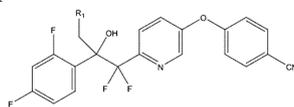
Несмотря на многообещающие соединения, описанные в патенте США № 8748461, все еще остается потребность в противогрибковых соединениях, которые демонстрируют улучшенную фунгицидную активность против сельскохозяйственно релевантных грибов (например, улучшенная фунгицидная активность против пятнистости листьев пшеницы, вызванной *Septoria tritici*).

Кроме того, существует потребность в противогрибковых соединениях, которые обладают благоприятными физико-химическими свойствами (например, хорошая растворимость в воде и благоприятное значение коэффициента распределения (Log D)).

Поэтому задача настоящего изобретения состоит в обеспечении соединений, которые направлены к одной или более из вышеуказанных потребностей.

Сущность изобретения

Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I)



(I)

где R₁ представляет собой группу, выбранную из одной из формул (II) или (III), показанных далее



(II)



(III)

или его приемлемая соль, сольват или гидрат.

Другим объектом настоящего изобретения является противогрибковая композиция, содержащая соединение формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемую соль, сольват или гидрат и один или более сельскохозяйственно приемлемых эксципиентов.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемая соль, сольват или гидрат, или сельскохозяйственная композиция, как определено в настоящей заявке, для применения для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения. Подходящим образом, соединения формулы (I) представляют собой соединения для применения для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения в или на растении.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемой соли, сольвата или гидрата, или сельскохозяйственной композиции, как определено в настоящей заявке, для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения. Подходящим образом соединения формулы (I) представляют собой соединения для применения для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения в или на растении.

Другим объектом настоящего изобретения является способ профилактики или лечения металло-

позиция, как определено в настоящей заявке, для применения в терапии.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, как определено в настоящей заявке, для применения для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения.

Другим объектом настоящего изобретения является способ профилактики или лечения металлоферментопосредованного заболевания или нарушения, причем указанный способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, как определено в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, как определено в настоящей заявке, для применения для лечения или профилактики заболеваний, вызванных грибковыми патогенами.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики заболеваний, вызванных грибковыми патогенами, причем указанный способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, как определено в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемая соль, сольват, пролекарство или гидрат, или фармацевтическая композиция, как определено в настоящей заявке, для применения для ингибирования активности металлофермента в или на субъекте человеке или животном.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемая соль, сольват, пролекарство или гидрат, или фармацевтическая композиция, как определено в настоящей заявке, для ингибирования активности металлофермента в или на субъекте человеке или животном.

Другим объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности металлофермента в или на субъекте человеке или животном, причем способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемой соли, сольвата, пролекарства или гидрата, или фармацевтической композиции, как определено в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ синтеза соединения, или его приемлемой соли, сольвата, пролекарства или гидрата, как определено в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение, или его приемлемая соль, сольват, пролекарство или гидрат, получаемое или полученное или непосредственно полученное способом синтеза, как определено в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения являются новые промежуточные соединения, как определено в настоящей заявке, которые являются подходящими для применения в любом из способов синтеза, указанных в настоящей заявке.

Предпочтительными, подходящими и необязательными признаками любого конкретного объекта настоящего изобретения являются также предпочтительными, подходящими и необязательными признаками любого другого объекта.

Подробное описание изобретения

Определения.

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле настоящего изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "лечение" заболевания охватывает профилактику, улучшение, смягчение и/или координацию нарушения и/или состояний, которые могут вызывать нарушение. Термины "лечение" и "терапия" относятся к способу облегчения или ослабления заболевания и/или сопровождающих его симптомов. В соответствии с настоящим изобретением термин "лечение" включает профилактику, блокирование, ингибирование, ослабление, защиту, модуляцию, реверсирование эффектов, вызванных нарушением, и уменьшение наличия, например, вредных эффектов, вызванных нарушением.

Термин "введение" или "нанесение" включает маршруты введения соединения (соединений) на растение для осуществления предназначенной им функции.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "ингибирование" охватывает предупреждение, уменьшение и остановку развития. Необходимо отметить, что термин "ингибирование фермента" (например, ингибирование металлофермента) уточняется и описывается.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "модулировать" относится к повышению или уменьшению активности фермента в ответ на воздействие соединения по изобретению.

Термины "выделенный", "очищенный" или "биологически чистый" относятся к материалу, который является, по существу, или существенно свободным от компонентов, которые, как правило, сопутствуют ему в его природном состоянии. Чистота и гомогенность, как правило, определяются с применением аналитических химических методик, таких как электрофорез на полиакриламидном геле и высокоэффективная жидкостная хроматография. В частности, в вариантах выполнения настоящего изобретения соединения имеют чистоту по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99%.

Термин "терапевтически или сельскохозяйственно эффективное количество" относится к такому

количеству вводимого соединения, которое достаточно для предотвращения развития или облегчения в какой-то степени одного или более симптомов состояния или расстройства, подвергаемого лечению.

Термин "хиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении с партнером зеркального отражения, тогда как термин "ахиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством совпадения с их зеркальным отражением.

Термин "диастереомеры" относится к стереоизомерам с двумя или более центрами асимметрии, молекулы которых не являются зеркальным отражением друг друга.

Термин "энантиомера" относится к двум стереоизомерам соединения, которые не являются зеркальным отражением друг друга. Эквимолярная смесь двух энантиомеров называется "рацемической смесью" или "рацематом".

Термин "изомеры" или "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но различаются с точки зрения расположения атомов или групп в пространстве.

Термин "пролекарство" включает соединения с составляющими, которые могут подвергаться метаболизму *in vivo*. В общем, пролекарства метаболизируются *in vivo* эстеразами или посредством других механизмов до активных лекарственных средств. Примеры пролекарств и их применения хорошо известны в данной области техники (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Пролекарства могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очищения соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной кислотной форме или в форме гидроксила с подходящим эстерифицирующим агентом. Гидроксильные группы могут быть превращены в сложные эфиры путем обработки карбоновой кислотой. Примеры пролекарственных составляющих включают составляющие на основе сложных эфиров замещенные и незамещенные разветвленные или неразветвленные низшие алкилы (например, сложные эфиры пропионовой кислоты), низшие алкенил-сложные эфиры, динизшие алкиламинонизшие алкилсложные эфиры (например, диметиламиноэтиловый сложный эфир), ациламинонизшие алкилсложные эфиры (например, ацетилксиметиловый сложный эфир), ацилоксинизшие алкилсложные эфиры (например, пивалоилоксиметиловый сложный эфир), ариловые сложные эфиры (фениловый сложный эфир), арилнизшие алкилсложные эфиры (например, бензиловый сложный эфир), замещенный (например, метил, галоген или метоксизаместителями) арил и арилнизший алкилсложные эфиры, амиды, низшие алкиламиды, динизшие алкиламиды и гидроксиамиды. Предпочтительными пролекарственными составляющими являются сложные эфиры пропионовой кислоты и ациловые сложные эфиры. Пролекарства, которые превращаются в активные формы через другие механизмы *in vivo*, также включены в настоящее изобретение. В вариантах выполнения настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой пролекарства любой из формул, приведенных в настоящем документе.

Формы единственного числа относятся к "одному или более" при применении в описании настоящего изобретения, включая формулу изобретения. Таким образом, например, ссылка на "образец" включает множество образцов, если из контекста ясным образом не следует иное (например, множество образцов) и так далее.

В описании изобретения и в формуле изобретения слова "содержат," "содержит" и "содержание" применяются в смысле, обозначающем отсутствие исключения, если из контекста не следует иное.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "около", применяемый в отношении значения, означает и охватывает его вариации в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 20\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 10\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 5\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 1\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0.5\%$ и в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0.1\%$ от конкретного количества, так как такие вариации подходят для осуществления заявленных способов или применения заявленных композиций.

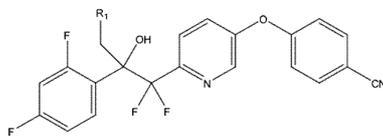
Термин "ингибитор" в описании настоящего изобретения означает молекулу, которая проявляет ингибирующую активность в отношении металлофермента. Термин "ингибировать" при применении в описании настоящего изобретения означает понижение активности металлофермента по сравнению с активностью металлофермента в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения термин "ингибирование" означает понижение активности металлофермента по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95%. В других вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на от около 5% до около 25%, от около 25% до около 50%, от около 50% до около 75% или от около 75% до 100%. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на около 95-100%, например понижение активности фермента на 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Такие понижения могут быть измерены с применением множества методик, которые известны специалистам в данной области техники. Конкретный анализ измерения индивидуальной активности описывается ниже.

Ссылки на "соединения согласно настоящему изобретению" или "соединения, описанные в настоя-

шей заявке" применяются взаимозаменяемо для ссылки на соединения формулы I, определенные в настоящей заявке.

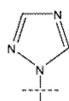
Соединения согласно настоящему изобретению

Как указано ранее, одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), показанное далее

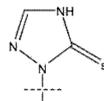


(I)

где R_1 представляет собой группу, выбранную из формул (II) или (III), показанных далее



(II)



(III)

или его приемлемая соль, сольват, пролекарство или гидрат.

В указанном выше определении группы R_1 символ ----- означает точку присоединения группы R_1 к группе $-CH_2-$ в соединении формулы (I), показанном выше.

В варианте выполнения настоящего изобретения группа R_1 представляет собой группу формулы (II), т.е. соединение представляет собой

4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрил, или его приемлемую соль, сольват, пролекарство или гидрат.

В варианте выполнения настоящего изобретения группа R_1 представляет собой группу формулы (III), т.е. соединение представляет собой

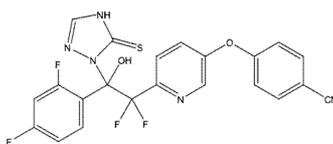
4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрил, или его приемлемую соль, сольват, пролекарство или гидрат.

По сравнению с соединением примера 5, описанного в патенте США № 8748461, (4-(6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-илокси)бензонитрил), соединения, описанные в примерах 1 и 2 в настоящем изобретении, демонстрируют улучшенную фунгицидную активность против грибка, который вызывает пятнистость листьев пшеницы (*Septoria tritici*).

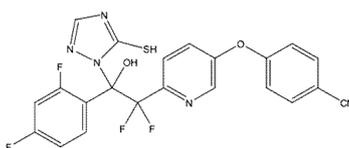
Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению обладают хорошей растворимостью в воде и благоприятными значениями коэффициента распределения (Log D).

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать связи (например, углерод-углеродные связи), где вращение связи ограничено около этой конкретной связи, например ограничение в результате присутствия кольца или двойной связи. Соответственно все цис/транс- и E/Z-изомеры определенным образом включены в объем настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также быть представлены во множественных таутомерных формах, в таком случае настоящее изобретение определенным образом охватывает все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем изобретении, даже если только одна таутомерная форма может быть представлена. Например, соединения согласно настоящему изобретению, в которых R_1 представляет собой группу формулы (III), могут существовать в различных таутомерных формах, и ссылки на соединения согласно настоящему изобретению включают все такие формы. Таутомерные формы соединения, в котором R_1 представляет собой группу формулы (III), показаны на формулах (IV) и (V), показанных далее



(IV)



(V)

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде одной или более таутомерных форм. Все изомерные формы соединений согласно настоящему изобретению охватываются настоящим изобретением.

Термин "изомеры" или "изомерные формы" как подразумевается, включает диастереоизомеры, энантиомеры, региоизомеры, структурные изомеры, ротационные изомеры, таутомеры и тому подобное. Для соединений, которые содержат один или более стереогенных центров, например хиральных соединений, способы согласно настоящему изобретению могут выполняться с энантиомерно обогащенным соединением, рацематом или смесью диастереомеров.

Предпочтительные энантиомерно обогащенные соединения имеют энантиомерный избыток 50% или более, более предпочтительно соединение имеет энантиомерный избыток 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99% или более. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения только один энантиомер или диастереомер хирального соединения согласно настоящему изобретению является предпочтительным для лечения заболевания растения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в одной или более кристаллических или полиморфных формах. Все кристаллические формы и полиморфы соединений согласно настоящему изобретению определенным образом включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также охватывает экстракты и фракции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению.

Подходящей приемлемой солью соединения согласно настоящему изобретению является, например, соль кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению, которая является достаточно основной, например соль кислотного добавления, например неорганической или органической кислоты, например соляной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной или малеиновой кислоты.

Следует также понимать, что определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как в сольватированных, так и в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают фунгицидной активностью.

Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие подходящую аминную функциональную группу, могут также образовывать N-оксиды. Ссылка на соединение формулы (I), которое содержит аминную функциональную группу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько аминных функциональных групп, один или более атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы посредством обработки соответствующего амина окисляющим агентом, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота) (см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience). Более конкретно N-оксиды могут быть получены посредством методики L.W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), в которой аминное соединение реагирует с м-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения, согласно настоящему изобретению, можно вводить в форме пролекарства, которое разрушается (например, в грибковой клетке или растении) с высвобождением соединения согласно настоящему изобретению. Форма пролекарства может быть желательной для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения согласно настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, когда соединение согласно настоящему изобретению содержит подходя-

щую группу или заместитель, к которым может быть присоединена модифицирующая свойства группа.

Соответственно настоящее изобретение включает такие соединения формулы (I), как определено в настоящей заявке, до того, как их делают доступными органическим синтезом и когда они становятся доступными посредством расщепления их пролекарства. Соответственно настоящее изобретение включает те соединения формулы (I), которые получают органическими синтетическими средствами, а также такие соединения, которые получают (например, в грибковой клетке или растении) путем метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение формулы (I) может быть синтетически полученным соединением или метаболически полученным соединением.

Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14 and
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Синтез.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ синтеза соединения, или его приемлемой соли или сольвата, как определено в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение, или его приемлемая соль, или сольват, получаемое или полученное или непосредственно полученное способом синтеза, как определено в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения являются новые промежуточные соединения, как определено в настоящей заявке, которые являются подходящими для применения в любом из способов синтеза, описанных в настоящей заявке.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены любыми подходящими средствами, известными в области органической химии. Например, специалист в данной области сможет синтезировать соединение, следуя приведенным в настоящей заявке примерам и/или путем подходящей адаптации методик синтеза, описанных в патенте США № 8748461.

Способы оптимизации условий реакции, если необходимо уменьшить конкурирующие побочные продукты, известны в данной области техники. При оптимизации реакции и масштабировании могут предпочтительно применяться оборудование для высокоскоростного параллельного синтеза и микрореакторы, контролируемые компьютером (например, *Design And Optimization in Organic Synthesis*, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jhlich, K. et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004 43: 406; и ссылки приведенные там). Дополнительные реакционные схемы и протоколы могут быть определены специалистами в данной области техники путем применения коммерчески доступного программного обеспечения для поиска структуры по базам данных, например, SciFinder® (CAS division of the American Chemical Society) и CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL) или путем соответствующего поиска по ключевому слову с применением средства для поиска в интернете, такого как Google®, или баз данных, допускающих поиск по ключевому слову, как например, база данных текстов патентного ведомства США.

Следует также понимать, что все условия реакции, описанные в приведенных примерах, включая выбор растворителя, атмосферы реакции, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедур обработки, могут быть модифицированы или адаптированы соответствующим образом специалистом в данной области техники.

Специалисту в области органического синтеза также понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных участках молекулы, должна быть совместима с используемыми реагентами и условиями реакции.

Необходимые исходные вещества могут быть получены коммерчески или стандартными методами органической химии. Получение соответствующих исходных веществ описано в части примеры. Альтернативно необходимые исходные вещества могут быть получены аналогичными методиками по сравнению с проиллюстрированными, которые находятся в пределах обычного навыка органического химика.

Понятно, что в ходе синтеза соединений согласно настоящему изобретению в описанных в настоящей заявке способах или в ходе синтеза некоторых исходных веществ может быть желательно защитить определенные группы заместителей, чтобы предотвратить их нежелательную реакцию. Специалисту-химику известно, когда потребуется такая защита, и как такие защитные группы могут быть введены в действие, а позже удалены.

Примеры защитных групп можно найти в одном из многих общих текстов по этому вопросу, например "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Защитные группы могут быть удалены любым удобным способом, описанным в литературе или известным

специалисту-химику, подходящим для удаления защитной группы, о которой идет речь, причем такие способы выбирают так, чтобы осуществлять удаление защитной группы с минимальным нарушением групп в другом месте молекулы.

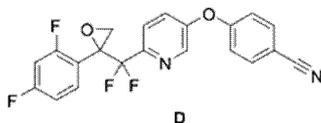
Таким образом, если определенные реагенты включают, например, такие группы, как amino, карбокси или гидроксил, может быть желательным защитить группу в некоторых из реакций, упомянутых в настоящей заявке.

Подходящие кислоты и основания, полезные в способах согласно настоящему изобретению, известны в данной области техники. Кислотными катализаторами являются любые известные кислотные соединения, которые могут быть неорганическими (например, соляная, серная, азотная кислоты, трихлорид алюминия) или органическими (например, камфорсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, трифлат иттербия) по своей природе. Кислоты могут быть полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям. Основаниями являются любые основные химические соединения, которые могут быть неорганическими (например, бикарбонат натрия, гидроксид калия) или органическими (например, триэтиламин, пиридин) по своей природе. Основания могут быть полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям.

Алкилирующие агенты представляют собой любой реагент, который способен эффективно алкилировать рассматриваемую функциональную группу (например, атом кислорода спирта, атом азота аминогруппы). Алкилирующие агенты известны в данной области техники, включая приведенные ссылочные источники, и включают алкилгалогениды (например, метилиодид, бензилбромид или хлорид), алкилсульфаты (например, метилсульфат) или другие комбинации алкильная группа-уходящая группа, известные в данной области техники.

Уходящими группами являются любые стабильные группы, которые могут быть отделены от молекулы в ходе реакции (например, реакция элиминирования, реакция замещения) и известны в данной области техники, включая приведенные в описании настоящего изобретения ссылочные источники, и включают галогениды (например, I-, Cl-, Br-, F-), гидроксиды, алкокси (например, -OMe, -O-t-Bu), ацилокси анионы (например, -OAc, -OC(O)CF₃), сульфонаты (например, мезил, тозил), ацетамиды (например, -NHC(O)Me), карбаматы (например, N(Me)C(O)Ot-Bu), фосфонаты (например, -OP(O)(OEt)₂), воду или спирты (протонсодержащие условия) и тому подобное.

В конкретном варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ синтеза соединения формулы (I), в которой R₁ представляет собой группу формулы (II), причем способ включает контакт соединения формулы D



с 1H-1,2,4-триазолом в присутствии основания и подходящего растворителя.

В реакции может быть использовано любое подходящее основание. В варианте выполнения настоящего изобретения основанием является карбонат калия.

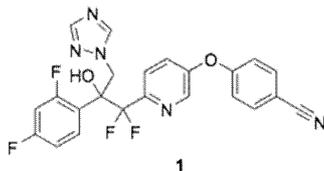
Любой подходящий растворитель может быть использован в реакции. В варианте выполнения настоящего изобретения растворителем является диметилсульфоксид.

Специалист в данной области сможет выбрать подходящую температуру для использования для этой реакции. В варианте выполнения настоящего изобретения реакцию проводят при температуре в пределах от 15 до 60°C.

Подходящим образом реакция осуществляется в инертной атмосфере.

Соединения формулы D могут быть получены способами, описанными в примере 1 в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения является способ синтеза соединения формулы (I), в которой R₁ представляет собой группу формулы (III), причем способ включает контакт соединения формулы 1, показанного ниже



с серой в присутствии подходящего растворителя.

В реакции может применяться любой подходящий растворитель. В варианте выполнения настоящего изобретения растворителем является N-метил-2-пирролидинон.

Специалист в данной области сможет выбрать подходящую температуру для использования для этой реакции. В варианте выполнения настоящего изобретения реакцию проводят при температуре в пределах от 50 до 200°C.

Подходящим образом реакция осуществляется в инертной атмосфере.

Сельскохозяйственные применения.

Соединения формулы (I) могут быть получены в виде сельскохозяйственно приемлемых солей кислотного добавления. В качестве неограничивающего примера аминная функциональная группа может образовывать соли с соляной, бромоводородной, серной, фосфорной, уксусной, бензойной, лимонной, малоновой, салициловой, яблочной, фумаровой, щавелевой, янтарной, винной, молочной, глюконовой, аскорбиновой, малеиновой, аспаргиновой, бензолсульфоновой, метансульфоновой, этансульфоновой, гидроксиметансульфоновой и гидроксипропансульфоновыми кислотами.

Кроме того, в качестве неограничивающего примера кислотная функциональная группа может образовывать соли, включая соли, полученные с щелочными или щелочноземельными металлами, и соли, полученные на основе аммиака и аминов. Примеры предпочтительных катионов включают натрий, калий и магний.

Соединения формулы (I) могут быть получены в виде производных солей. В качестве неограничивающего примера производная соли может быть получена посредством непосредственного контакта свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли. Свободное основание может быть получено путем обработки соли подходящим растворителем на основе водного разбавителя, разбавитель - водный гидроксид натрия (NaOH), карбонат калия, аммиак и бикарбонат натрия. В качестве примера во многих случаях пестицид, такой как 2,4-D, делается более растворимым в воде посредством его превращения в его диметиламинную соль.

Подходящие соли включают соли, полученные на основе щелочных и щелочноземельных металлов, и соли, полученные на основе аммиака и аминов. Предпочтительные катионы включают катионы натрия, калия, магния и аммония формулы



где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_{12} -алкил, C_3 - C_{12} -алкенил или C_1 - C_{12} -алкинил, каждый из которых необязательно замещенный одной или более группами из следующих: гидроксид, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкилтио или фенил, при условии, что R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} являются стерически совместимыми. Кроме того, любые два из R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} вместе могут представлять собой алифатическую дифункциональную составляющую, содержащую от одного до двенадцати атомов углерода и до двух атомов кислорода или серы. Соли соединений формулы (I) могут предпочтительно быть получены посредством обработки соединений формулы (I) гидроксидом металла, таким как гидроксид натрия, амином, таким как аммиак, триметиламин, диэтанолламин, 2-метилтиопропиламин, бисаллиламин, 2-бутоксипропиламин, морфолин, циклододециламин или бензиламин, или гидроксидом тетраалкиламмония, таким как гидроксид тетраметиламмония или холин гидроксид. Аминные соли часто являются предпочтительными формами соединений формулы (I), потому что они являются растворимыми в воде и сами по себе приводят к получению желательных гербицидных композиций на водной основе.

Предпочтительно соединения согласно настоящему изобретению применяются в форме сельскохозяйственной композиции или состава, содержащих одно или более соединений формулы (I), или их соли, сольвата или гидрата, с сельскохозяйственно или фитологически приемлемым эксципиентом или носителем.

Композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, могут применяться, например, в форме напрямую распыляемых водных растворов, порошков, суспензий, а также высококонцентрированных водных, масляных или других суспензий или дисперсий, эмульсий, масляных дисперсий, паст, пыли, веществ для распространения или гранул, посредством опрыскивания, распыления, обсыпания, распространения или обливания.

Настоящее изобретение охватывает все носители, посредством которых одно или более соединений могут быть приготовлены для доставки и применения в качестве фунгицида. Как правило, композиции применяются в виде водных суспензий или эмульсий. Водные формы применения могут быть получены из эмульсионных концентратов, суспензий, паст, смачиваемых порошков или диспергируемых в воде гранул посредством добавления воды. Для получения эмульсий, паст или масляных дисперсий, вещества, сами по себе или растворенные в масле или растворителе, могут быть гомогенизированы в воде посредством смачивающего агента, загустителя, диспергирующего вещества или эмульгирующего вещества. Однако также возможно получить концентраты, состоящие из активного вещества, смачивающего агента, загустителя, диспергирующего вещества или эмульгирующего вещества и при необходимости растворителя или масла, и эти концентраты подходят для разбавления водой.

Смачиваемые порошки, которые могут быть сжаты для формирования диспергируемых в воде гранул, содержат смесь одного или более соединений формулы (I), инертного носителя и поверхностно-активных веществ. Концентрация соединения в смачиваемом порошке может составлять от около 10 до около 90 мас.% от общей массы смачиваемого порошка, более предпочтительно от около 25 до около 75 мас.%. При получении композиций в виде смачиваемого порошка соединения могут быть смешаны с любым тонкоизмельченным твердым веществом, таким как профиллит, тальк, мел, гипс, фуллерова зем-

ля, бентонит, аттапульгит, крахмал, казеин, глютен, монтмориллонитовые глины, диатомовая земля, очищенные силикаты или тому подобные. В таких способах тонкоизмельченный носитель и поверхностно-активные вещества, как правило, смешиваются с соединением (соединениями) и измельчаются.

Гранулы, например покрытые гранулы, пропитанные гранулы и гомогенные гранулы, могут быть получены путем связывания активных ингредиентов (например, соединений согласно настоящему изобретению) с твердыми носителями. Твердыми носителями являются минеральные глины, такие как кремнезем, силикагели, силикаты, тальк, каолин, известняк, известь, мел, железистая известковая глина, лесс, глина, доломит, диатомовая земля, сульфат кальция, сульфат магния, оксид магния, абразивный синтетический материал, удобрения, такие как сульфат аммония, фосфат аммония, нитрат аммония, мочевины, и продукты растительного происхождения, такие как мука из злаков, мука из древесной коры, древесная мука и мука из скорлупы ореха, целлюлозные порошки или другие твердые носители.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде обычных таблеток, капсул, твердых веществ, жидкостей, эмульсий, суспензий, масел, тонкоизмельченных гранул или порошков, которые подходят для введения в растения, поля или другие сельскохозяйственные области. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения препарат включает от 1 до 95% (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25, 75, 80, 90, 95%) соединения согласно настоящему изобретению в носителе или разбавителе. Композиции, описанные в настоящей заявке, включают соединения приведенных здесь формул, а также дополнительные сельскохозяйственные средства, если присутствуют в количествах, эффективных для контроля (например, модуляции, ингибирования) металлофермент-опосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения.

В одном подходе соединения согласно настоящему изобретению предоставляются в инкапсулированной форме (жидкость или порошок). Конкретные материалы, подходящие для применения в материалах капсул, включают, но без ограничения к этому, пористые твердые частицы или субстраты, такие как диоксид кремния, перлит, тальк, глина, пирофиллит, диатомовая земля, желатин и гели, полимеры (например, полимочевина, полиуретан, полиамид, сложный полиэфир и т.д.), полимерные частицы или целлюлозы. Они включают, например, полые волокна, полые трубы или трубки, которые высвобождают соединение, определенное в настоящем изобретении, через стенки, капиллярную трубку, которая высвобождает соединение через отверстие в трубке, полимерные блоки различных форм, например полосы, блоки, таблетки, диски, которые высвобождают соединение из полимерного матрикса, мембранные системы, которые содержат соединение внутри непроницаемого контейнера и высвобождают его через измеренную проницаемую мембрану, и комбинации вышеуказанного. Примерами таких дозирующих композиций являются полимерные слоистые материалы, гранулы поливинилхлорида и микрокапилляры.

Способы инкапсуляции, как правило, классифицируются как химические или механические. Примеры химических способов инкапсуляции включают, но без ограничения к этому, сложную коацервацию, несовместимость полимер-полимер, полимеризацию на границе фаз в жидкой среде, *in situ* полимеризацию, сушку в жидкой фазе, термальное и ионное гелеобразование в жидкой среде, десольвацию в жидкой среде, химические способы на основе крахмала, включение в циклодекстрины и образование липосом. Примеры механических способов инкапсуляции включают, но без ограничения к этому, распылительную сушку, охлаждение распылением, псевдооживленный слой, электростатическое осаждение, центробежную экструзию, вращающийся диск или ротационное суспензионное разделение, инкапсуляцию кольцевой струей, полимеризацию на границе раздела фаз жидкость-газ или твердое вещество-газ, выпаривание растворителя, экструзию под давлением или распыление в ванну для экстракции растворителем.

Микрокапсулы также подходят для пролонгированного высвобождения активного соединения согласно настоящему изобретению. Микрокапсулы представляют собой маленькие частицы, которые содержат материал ядра или активный ингредиент, окруженный покрытием или оболочкой. Размер микрокапсул, как правило, варьируется от 1 до 1000 мкм, причем капсулы, которые меньше чем 1 мкм, классифицируются как нанокapsулы, и капсулы, которые больше чем 1000 мкм, классифицируются как макрокапсулы. Полезная загрузка ядра, как правило, варьируется от 0.1 до 98 мас.%. Микрокапсулы могут иметь множество структур (непрерывную ядро/оболочка, многоядерную или монолитную) и неправильные или геометрические формы.

В другом подходе соединения согласно настоящему изобретению предоставляются в системе доставки на основе масла. Масляные высвобождающие субстраты включают растительные и/или минеральные масла. В одном варианте выполнения настоящего изобретения субстрат также содержит поверхностно-активное средство, которое делает композицию легко диспергируемой в воде; такие средства включают смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, диспергирующие агенты и тому подобное.

Соединения согласно настоящему изобретению могут предоставляться в виде эмульсий. Эмульсионные составы могут представлять собой эмульсии вода-в-масле (в/м) или эмульсии масло-в-воде (м/в). Размер капли может варьироваться от нанометрового масштаба (коллоидная дисперсия) до нескольких сотен микрон. Разнообразные поверхностно-активные вещества и загустители, как правило, включаются в состав для модификации размера капель, стабилизации эмульсии и модификации высвобождения.

Эмульгируемые концентраты соединений формулы (I) могут содержать обычную концентрацию,

такую как от около 10 до около 50 мас.% соединения, в подходящей жидкости на основе общей массы концентрата. Соединения могут быть растворены в инертном носителе, который представляет собой либо смешиваемый с водой растворитель, или смесь несмешиваемых с водой органических растворителей и эмульгирующих веществ. Концентраты могут разбавляться водой и маслом с формированием распыляемых смесей в форме эмульсий типа масло-в-воде. Полезные органические растворители включают ароматические вещества, в частности высококипящие нафталиновые и олефиновые части нефти, такие как тяжелый лигроин, обогащенный ароматическими соединениями. Другие органические соединения могут также применяться, например терпеновые растворители, включая производные канифоли, алифатические кетоны, такие как циклогексанон, и сложные спирты, такие как 2-этоксиэтанол.

Эмульгирующие вещества, которые могут предпочтительно применяться согласно настоящему изобретению, могут быть легко определены специалистом в данной области техники и включают различные неионные, анионные, катионные и амфотерные эмульгирующие вещества или смесь двух или более эмульгирующих веществ. Примеры неионных эмульгирующих веществ, полезных для получения эмульгируемых концентратов, полиалкиленгликолевые простые эфиры и продукты конденсации алкил- и арилфенолов, алифатические спирты, алифатические амины или жирные кислоты с этиленоксидом, пропиленоксиды, такие как этоксилированные алкилфенолы, и сложные эфиры карбоновых кислот, солюбилизированные полиолом или полиоксиалкиленом. Катионные эмульгирующие вещества включают четвертичные аммониевые соединения и соли жирных аминов. Анионные эмульгирующие вещества включают растворимые в масле соли (например, кальциевые) алкиларилсульфоновых кислот, растворимые в масле соли или сульфатированные полигликолевые простые эфиры и подходящие соли фосфатированного полигликолевого простого эфира.

Примерные органические жидкости, которые могут применяться для получения эмульгируемых концентратов соединений согласно настоящему изобретению, являются ароматическими жидкостями, такими как ксилол, пропилбензолные фракции; или смешанные нафталиновые фракции, минеральные масла, замещенный ароматические органические жидкости, такие как диоктилфталат; керосин; диалкиловые амиды различных жирных кислот, в частности диметиламины жирных гликолей и гликолевых производных, такие как *n*-бутиловый простой эфир, простой этилэфир или простой метилэфир диэтиленгликоля, простой метиловый эфир триэтиленгликоля, петролейные фракции или углеводороды, такие как минеральное масло, ароматические растворители, парафиновые масла и тому подобное; растительные масла, такие как соевое масло, рапсовое масло, оливковое масло, касторовое масло, подсолнечное масло, кокосовое масло, кукурузное масло, масло семян хлопка, льняное масло, пальмовое масло, арахисовое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, тунговое масло и тому подобное; сложные эфиры вышеуказанных растительных масел и тому подобное. Смеси двух или более органических жидкостей могут также применяться для получения эмульгируемого концентрата. Органические жидкости включают ксилол и пропилбензолные фракции, причем ксилол является наиболее предпочтительным в некоторых случаях. Поверхностно-активные эмульгирующие вещества, как правило, применяются в жидких композициях и в количестве от 0.1 до 20 мас.% от объединенной массы диспергирующего агента с одним или более соединениями. Композиции могут также содержать другие совместимые добавки, например регуляторы роста растения и другие биологически активные соединения, применяемые в сельском хозяйстве.

Водные суспензии содержат суспензии одного или более нерастворимых в воде соединений формулы (I), диспергированных в водной среде, при концентрации в интервале от около 5 до около 50 мас.% на основе общей массы водной композиции. Суспензии получают посредством тщательного измельчения одного или более соединений и тщательного смешивания измельченного материала в среде, содержащей воду и поверхностно-активные вещества, выбранные из тех же типов, что обсуждались выше. Другие компоненты, такие как неорганические соли и синтетические или природные смолы, могут также быть добавлены для повышения плотности и вязкости водной среды. Часто наиболее эффективно измельчать и смешивать, в то же время получая водную смесь, и гомогенизируя ее в устройстве, таком как песочная мельница, шаровая мельница или гомогенизатор поршневого типа.

Водные эмульсии содержат эмульсии одного или более нерастворимых в воде пестицидно активных ингредиентов, эмульгированных в водной среде при концентрации, как правило, от около 5 до около 50 мас.% на основе общей массы водной эмульсии. Если пестицидно-активный ингредиент является твердым, он должен быть растворен в несмешиваемом с водой растворителе до приготовления водной эмульсии. Эмульсии получают путем эмульгирования жидкого пестицидно-активного ингредиента или его несмешиваемого с водой раствора в водной среде, как правило, с включением поверхностно-активных веществ, которые способствуют формированию и стабилизации эмульсии, как описано выше. Этому часто способствует тщательное смешивание, обеспечиваемое высокоэффективными миксерами или гомогенизаторами.

Соединения формулы (I) могут также применяться в виде гранулированных композиций, которые особенно полезны для нанесения в почву. Гранулированные композиции, как правило, содержат от около 0.5 до около 10 мас.% от общей массы гранулированной композиции, соединения (соединений), диспергированного в инертном носителе, который состоит, полностью или по большей части, из грубоизмельченного инертного вещества, такого как аттапульгит, бентонит, диатомит, глина или подобные недоро-

гие вещества. Такие композиции, как правило, получают путем растворения соединений в подходящем растворителе и нанесения их на гранулированный носитель, который был предварительно сформирован при соответствующем размере частиц, в интервале от около 0.5 до около 3 мм. Подходящим растворителем является растворитель, в котором соединение является, по существу, или полностью растворимым. Такие композиции могут также быть получены путем создания густой массы или пасты носителя и соединения и растворителя и измельчения и сушки с получением желательных гранулированных частиц.

Альтернативным образом соединения согласно настоящему изобретению могут также быть представлены в виде твердой таблетки и содержать (и предпочтительно состоять, по существу, из) масло, белок/углеводный материал (предпочтительно на растительной основе), подсластитель и активный ингредиент, полезный для профилактики или лечения металлоферментопосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения. В одном варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает твердую таблетку и содержит (и предпочтительно состоит, по существу, из) масло, белок/углеводный материал (предпочтительно на растительной основе), подсластитель и активный ингредиент (например, соединение согласно настоящему изобретению или его комбинации или производные), полезный для профилактики или лечения металлоферментопосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения. Таблетки, как правило, содержат около 4-40% (например, 5, 10, 20, 30, 40 мас.%) масла (например, растительное масло, такое как кукурузное, подсолнечное, арахисовое, оливковое, виноградное, тунговое, репное, соевое, хлопковое, ореховое, пальмовое, касторовое масло, масло земляного миндаля, фундуковое масло, масло авокадо, кунжутное масло, масло *croton tiglium*, какао-масло, льняное масло, масло семян рапса и масло канола и их гидрогенизированные производные; полученные из нефти масла (например, парафины и вазелин)), и других несмешиваемых с водой углеводородов (например, парафины). Таблетки, кроме того, содержат от около 5-40% (например, 5, 10, 20, 30, 40 мас.%) белок/углеводного материала на растительной основе. Материал содержит как углеводную часть (например, полученную из зерновых злаков, как например, пшеница, рожь, ячмень, овес, кукуруза, рис, просо, сорго, птичий корм, гречиха, люцерна, маис, кукурузная мука, мука из сои, микропорошок из зерна, отруби, пшеничные отруби, кукурузная мука из кукурузной клейковины, тонко измельченные водоросли, сушеные дрожжи, бобы, рис), так и белковую часть.

При необходимости различные эксципиенты и связующие вещества могут применяться, чтобы способствовать доставке активного ингредиента или для придания таблетке подходящей структуры. Предпочтительные эксципиенты и связующие вещества включают безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и их смеси.

Пыль, содержащая соединения формулы (I), может быть получена посредством тщательного смешивания одного или более соединений в порошкообразной форме с подходящим пылеобразным сельскохозяйственным носителем, таким как, например, каолиновая глина, земляная вулканическая порода и тому подобное. Пыль может подходящим образом содержать от около 1 до около 10 мас.% соединений на основе общей массы пыли.

Композиции могут дополнительно содержать вспомогательные поверхностно-активные вещества для улучшения покрытия, смачивания и проникновения соединений в целевое растение и организм. Эти вспомогательные поверхностно-активные вещества могут необязательно применяться в качестве компонента композиции или в виде смеси. Количество вспомогательного поверхностно-активного вещества может, как правило, варьироваться от 0.01 до 1.0 об.% на основе объема воды для распыливания, предпочтительно от 0.05 до 0.5 об.%. Подходящие вспомогательные поверхностно-активные вещества включают, но без ограничения к этому, этоксилированные нонилфенолы, этоксилированные синтетические или природные спирты, соли сложных эфиров или сульфосукциновых кислот, этоксилированные органо-силиконы, этоксилированные жирные амины, смеси поверхностно-активных веществ с минеральными или растительными маслами, масляный концентрат (минеральное масло (85%)+эмульгирующие вещества (15%)); нонилфенол этоксилат; бензилкоалкилдиметил, соль четвертичного аммония; смесь петролейного углеводорода, алкиловых сложных эфиров органических кислот и анионного поверхностно-активного вещества; C₉-C₁₁-алкилполигликозида; этоксилата фосфатированного спирта; этоксилаты природного первичного спирта (C₁₂-C₁₆); ди-втор-бултиофенол ЕО-РО блок-сополимер; полисилоксанметилированное масло семян растений; этоксилат тридецилового спирта (синтетического) (8ЕО); талловый аминоэтоксилат (15ЕО); PEG(400) диолеат-99. Композиции могут также включать эмульсии типа масло-в-воде, такие как описаны в заявке на патент США № 11/495228, описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Композиции могут при необходимости включать комбинации, которые содержат другие пестицидные соединения. Такие дополнительные пестицидные соединения могут быть фунгицидами, инсектицидами, гербицидами, нематоцидами, митицидами, артроподицидами, бактерицидами или их комбинациями, которые совместимы с соединениями согласно настоящему изобретению в среде, выбранной для применения, и не являются антагонистическими для активности соединений согласно настоящему изобретению. Соответственно в таких вариантах выполнения настоящего изобретения другое пестицидное соединение применяется в качестве дополнительного токсиканта для того же или для отличного пести-

цидного применения. Соединение формулы (I) и пестицидное соединение в комбинации могут, как правило, присутствовать в массовом отношении от 1:100 до 100:1.

Сельскохозяйственные использования и применения.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений и сельскохозяйственных композиций, определенных в настоящей заявке, для лечения или профилактики металлоферментопосредованного нарушения или заболевания, особенно в сельскохозяйственной или аграрной области.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемую соль, сольват или гидрат, или сельскохозяйственную композицию, как определено в настоящей заявке, для применения для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения. Подходящим образом, соединения формулы (I) представляют собой соединения для применения для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения в или на растении.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемой соли, сольвата или гидрата, или сельскохозяйственной композиции, как определено в настоящей заявке, для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения. Подходящим образом, соединения формулы (I) представляют собой соединения для применения для лечения или профилактики металлоферментопосредованного заболевания или нарушения в или на растении.

Другим объектом настоящего изобретения является способ профилактики или лечения металлоферментопосредованного заболевания или нарушения, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I), как определено в настоящей заявке, или его приемлемой соли, сольвата или гидрата, или сельскохозяйственной композиции, как определено в настоящей заявке. Подходящим образом, способ представляет собой способ профилактики или лечения металлоферментопосредованного заболевания или нарушения в или на растении.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в способах модуляции активности металлофермента в микроорганизме на растении, включающих контакт соединения по настоящему изобретению с растением (например, семенами, саженцем, травой, водорослями, зерном). Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться для обработки растения, поля или другой сельскохозяйственной области (как например, гербициды, пестициды, регуляторы роста и т.д.) путем введения соединения или композиции (например, контакта, нанесения, распыления, пульверизации, напыления и т.д.) на субъект растение, поле или другую сельскохозяйственную область. Введение может осуществляться либо до, либо после выхода на поверхность. Введение может осуществляться либо в режиме лечения, либо в режиме профилактики.

Одним объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики грибкового заболевания или нарушения в или на растении, включающий контакт соединения (или композиции) любой формулы, приведенной в описании настоящего изобретения, с растением. Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики грибкового роста в или на растении, включающий контакт соединения (или композиции) любой формулы, приведенной в описании настоящего изобретения, с растением. Другим объектом настоящего изобретения является способ ингибирования микроорганизмов в или на растении, включающий контакт соединения (или композиции) любой формулы, приведенной в описании настоящего изобретения, с растением.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в способах профилактики или контроля заболеваний, индуцированных патогеном, на растении, включающих контакт соединения согласно настоящему изобретению с растением (например, семя, саженец, трава, сорняк, зерно) или областью, соседней с растением. Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться для обработки растения, поля или другой сельскохозяйственной области посредством введения соединения или композиции (например, контакта, нанесения, опрыскивания, распыления, обсыпания и т.д.) на объект растение, поле или другую сельскохозяйственную область. Введение может осуществляться либо до, либо после всхода. Введение может осуществляться либо в режиме лечения, либо в режиме профилактики. Как таковые, соединения, композиции и сельскохозяйственные применения согласно настоящему изобретению включают применения в отношении газона, дерна, декоративной растительности, дома и сада, фермерского хозяйства, области распространения и пастбища. Патоген может находиться в любом месте на растении и включает микроорганизмы, описанные в настоящем изобретении.

Одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для защиты растения от нападения фитопатогенного организма или лечения растения, зараженного фитопатогенным организмом, включающее нанесение соединения формулы (I) или композиции, содержащей это соединение, в почву, на растение, части растения, листву и/или семена.

Кроме того, другим объектом настоящего изобретения является композиция, полезная для защиты растения от нападения фитопатогенного организма и/или лечения растения, зараженного фитопатогенным организмом, содержащая соединение формулы (I) и фитологически приемлемое вещество-носитель.

Соединения согласно настоящему изобретению могут наноситься посредством любой из многооб-

разия известных методик, либо в виде соединений, либо в виде композиций, содержащих соединения. Например, соединения могут наноситься на корни, семена или листву растений для контроля различных грибков без вреда коммерческой ценности растений.

Другим вариантом выполнения настоящего изобретения способ контроля или профилактики грибкового воздействия. Этот способ содержит нанесение на почву, растение, корни, листву, семена или locus грибков или область, в которой заражение должно быть предупреждено (например, нанесение на злаковые растения) фунгицидно-эффективного количества одного или более соединений формулы (I). Соединения подходят для лечения различных растений при фунгицидных концентрациях, при этом проявляя низкую фитотоксичность. Соединения могут быть полезны как для защиты, так и/или для уничтожения вредных организмов.

Как было обнаружено соединения имеют значительный фунгицидный эффект, в частности, для сельскохозяйственного применения. Многие соединения особенно эффективны для применения с сельскохозяйственными культурами и плодовыми растениями. Дополнительные преимущества могут включать, но без ограничения к этому, улучшение здоровья растения; улучшение урожая растения (например, повышенную биомассу и/или повышенное содержание питательных веществ); повышенную силу роста растения (например, усиленный рост растения и/или более зеленые листья); улучшенное качество растения (например, улучшенное содержание или состав определенных ингредиентов) и повышенную толерантность к абиотическому и/или биотическому стрессу растения.

Композиции формулы (I) могут быть эффективны против заболеваний, вызванных патогеном, где растительный грибковый патоген принадлежит по меньшей мере одному роду, выбранному из *Blumeria*, *Podospaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*, *Gymnosporangium*, *Hemileia*, *Uromyces*, *Alternaria*, *Cercospora*, *Cladosporium*, *Cochliobolus*, *Colletotrichum*, *Magnaporthe*, *Mycosphaerella*, *Phaeosphaeria*, *Pyrenophora*, *Ramularia*, *Rhyncosporium*, *Septoria*, *Venturia*, *Ustilago*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Botrytis*, *Gibberella*, *Rhizoctonia*, *Pseudocercospora*, *Sclerotinia*, *Helminthosporium*, *Stagonospora*, *Exserohilum* и *Pyricularia*. Патогены, такие как *Venturia inaequalis*, *Septoria tritici*, *Cercospora beticola*, *Cercospora arachidicola*, *Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis* f. sp. *tritici*, *Uncinula necator*, *Blumeria graminis* и *Mycosphaerella fijiensis*, могут контролироваться композициями формулы (I). Кроме того, композиции формулы (I) могут быть эффективны для профилактики или контроля заболеваний, включая паршу яблони, септориоз листьев пшеницы, пятнистость листьев сахарной свеклы, пятнистость листьев арахиса, антракноз огурца, листовую ржавчину пшеницы, настоящую мучнистую росу винограда, настоящую мучнистую росу пшеницы и черную сизигию.

Настоящее изобретение обеспечивает набор для лечения или профилактики сельскохозяйственных или растительных заболеваний или нарушений. В одном варианте выполнения настоящего изобретения набор включает композицию, содержащую эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в форме, подходящей для доставки в сайт растения. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения набор содержит контейнер, который содержит соединение согласно настоящему изобретению, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул); такими контейнерами могут быть боксы, ампулы, флаконы, пузырьки, тюбики, пакетики, мешочки, блистерные упаковки или другие подходящие контейнеры, известные в данной области техники. Такие контейнеры могут быть изготовлены из пластмассы, стекла, ламинированной бумаги, металлической фольги или других материалов, подходящих для хранения соединений.

Если желательно, соединение (соединения) согласно настоящему изобретению предоставляется вместе с инструкциями по введению его в растение, поле или другую сельскохозяйственную область. Инструкции будут, как правило, включать информацию о применении композиции для лечения или профилактики металлоферментопосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения. В других вариантах выполнения настоящего изобретения инструкции включают по меньшей мере одно из следующего: описание соединения; схему применения введения для лечения или профилактики металлоферментопосредованного сельскохозяйственного заболевания или нарушения; меры предосторожности; предупреждения; описание научных исследований и/или ссылки. Инструкции могут быть напечатаны непосредственно на контейнере (если имеется), или нанесены в виде этикетки на контейнер, или прилагаться к контейнеру, или находиться внутри него в виде отдельного листа, проспекта, схемы или каталога.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть эффективны для применения с растениями в "эффективном" или "ингибирующем заболевании и фитологически приемлемом количестве". Термины "эффективное" или "ингибирующее заболевание и фитологически приемлемое количество" оба относятся к количеству соединения или композиции согласно настоящему изобретению, которое убивает или ингибирует заболевание растения, контроль которого желателен, но не является существенно токсичным для растения. Это количество будет, как правило, составлять от около 0.1 до около 1000 ч./млн, причем предпочтительно от 1 до 500 ч./млн. Точное количество требуемого соединения варьируется в зависимости от грибкового заболевания, которое должно контролироваться, типа применяемой композиции, способа применения, конкретных видов растения, климатических условий и тому подобного. Подходящая норма внесения, как правило, находится в интервале от около 0.10 до около 4 фунтов/акр (от

около 0.01 до 0.45 г/м²).

Любой интервал или желательное значение, приведенное в описании настоящего изобретения, может быть расширен или изменен без потери эффективности, как очевидно специалисту в данной области техники для понимания изложенного в описании настоящего изобретения.

Комбинированные лечения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться сами по себе или в комбинации с другими сельскохозяйственно активными средствами. Применение соединений или композиций (и композиций) согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать дополнительный активный агент, такой как азольный фунгицид, выбранный из эпоксиконазола, тебуконазола, флухинконазола, флутриафола, метконазола, миклобутанила, ципроконазола, протиоконазола и пропиконазола.

Такое комбинированное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или отдельного дозирования отдельных компонентов лечения.

Такие комбинированные продукты используют соединения согласно настоящему изобретению в диапазоне доз, описанном выше, и другой сельскохозяйственно активный агент в пределах его подходящего диапазона дозирования.

Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает комбинацию, подходящую для использования при лечении грибковых заболеваний или нарушений в или на растениях, содержащую соединение согласно настоящему изобретению, как определено в настоящей заявке ранее, или его приемлемую соль, сольват или гидрат, и другой сельскохозяйственно активный агент.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение согласно настоящему изобретению или его приемлемая соль, сольват или гидрат, для применения в лечених, определенных в настоящей заявке, в комбинации с другим сельскохозяйственно активным агентом.

В контексте настоящего изобретения применяется термин "комбинация", который, как следует понимать, относится к одновременному, раздельному или последовательному введению. В одном варианте выполнения настоящего изобретения "комбинация" относится к одновременному введению. В другом варианте выполнения настоящего изобретения "комбинация" относится к раздельному введению. В следующем варианте выполнения настоящего изобретения "комбинация" относится к последовательному введению. Если введение является последовательным или раздельным, задержка в введении второго компонента не должна быть такой, чтобы терять полезный эффект комбинации.

Другим объектом настоящего изобретения является сельскохозяйственная композиция, которая содержит соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, в комбинации с другим сельскохозяйственно активным агентом совместно с сельскохозяйственно приемлемым разбавителем или носителем.

Применение соединений или композиций согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать дополнительный активный агент, такой как фунгицид, выбранный из группы, состоящей из трифлостробина, пираклостробина, оризастробина, флуоксастробина и азоксистробина.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также быть объединены с другими фунгицидами с формированием фунгицидных смесей и их синергетических смесей. Фунгицидные соединения согласно настоящему изобретению часто применяются в конъюгации с одним или более другими фунгицидами для контроля широкого многообразия нежелательных заболеваний. При применении в комбинации с другим фунгицидом (фунгицидами) соединения согласно настоящему изобретению могут быть в виде композиции с другим фунгицидом (фунгицидами), в виде смеси с другим фунгицидом (фунгицидами) или применяться последовательно с другим фунгицидом (фунгицидами). Такие другие фунгициды могут включать 2-(тиоцианатометилтио)бензотиазол, 2-фенилфенол, 8-гидроксихинолин сульфат, амектрадин, амисульбром, антимицин, *Ampelomyces quisqualis*, азаконазол, азоксистробин, *Bacillus subtilis*, беналаксил, беномил, бентиаваликарб-изопропил, бензиламинообензол-сульфонат (BABS) соль, бикарбонаты, бифенил, бисмертиазол, битертанол, бикасафен, бластицидин-S, боракс, бордосскую жидкость, боскалид, бромконазол, бупиримат, полисульфид кальция, каптафол, каптан, карбендазим, карбоксин, карпропамид, карион, хлорнеб, хлортгалонил, хлоролинат, *Coniothyrium minitans*, гидроксид меди, октаоат меди, оксихлорид меди, сульфат меди, сульфат меди (трехосновный), оксид меди, циазофамид, цифлуфенамид, цимоксанил, кипроконазол, кипродинил, дазомет, дебакарб, диаммония этиленбис-(дитиокарбамат), дихлофлуанид, дихлорфен, диклоцимет, дикломезин, дихлоран, диэтофенкарб, дифенокконазол, дифензокват ион, дифлуметорим, диметоморф, димоксистробин, диниконазол, диниконазол-М, динобутон, динокап, дифениламин, дитианон, додеморф, додеморф ацетат, додин, додин свободное основание, эдифенфос, энестробин, эпоксиконазол, этабоксам, этоксиквин, этридиазол, фамоксадон, фенамидон, фенаримол, фенбуконазол, фенфурам, фенгексамид, феноксанил, фенпиклонил, фенпропидин, фенпропиморф, фенпиразамин, фентин, фентин ацетат, фентин гидроксид, фербам, феримзон, флуазинам, флудиоксонил, флуморф, флуопиколид, флуопирам, фторимид, флуоксостробин, флуковинконазол, флусилазол, флусульфамид, флутрианил, флутоланил, флуотриафол, флуксапироксад, фолпет, формальдегид, фозети, фозетил-алюминий, фуберидазол, фуралаксил, фуаметпир, гуазатин, гуазатин ацетаты, GY-81, гексахлорбензол, гексаконаз, химексазол, имазалил, имазалил сульфат, имибенконазол, иминоктадин, иминоктадин триацетат, иминоктадин трис(альбезилат), иодкарб, ипконазол, ипфенпиразолон, ип-

робенфос, ипродион, ипроваликарб, изопротиолан, изопиразам, изотианил, ламинарии, казугамицин, казугамицин гидрохлорид гидрат, крезоксим-метил, манкуппер, манкозеп, мандипропамид, манеб, мефеноксам, мепанипирим, мепронил, мептилдинокап, хлорид ртути, оксид ртути, хлористую ртуть, металаксил, металаксил-М, метам, метам-аммиак, метам-калий, метам-натрий, метконазол, метаульфокарб, метилиодид, метиоизотиоцианат, метирам, метоминостробин, метрафенон, милдиомицин, миклбутанил, набам, нитротал-изопропил, нуаримол, октилинон, офурак, олеиновую кислоту (жирные кислоты), орисастробин, оксадиксил, оксин-медь, окспоконазол фумарат, оксикарбоксин, пефуразот, пенконазол, пенциурон, пенфлуфен, пентахлорфенол, пентахлорфенил лаурат, пентиопирад, фенилртути ацетат, фосфовую кислоту, фталид, пикоксистробин, полиоксин В, полиоксины, полиоксорим, бикарбонат калия, калия гидроксидинолин сульфат, пробеназол, прохлораз, процимидон, пропамокарб, пропамокарб гидрохлорид, пропиконазол, пропиенеб, проквиназид, протиоконазол, пиракlostробин, пираметостробин, пираоксистробин, пиразофос, пирибенкарб, пирибутикарб, пирифенокс, пириметанил, пириофенон, пироквилон, квинокламин, квиноксифен, квинтозен, *Reynoutria sachalinensis* экстракт, седаксан, силтиофам, симеконазол, натрия 2-фенилфеноксид, натрия бикарбонат, натрия пентахлорфеноксид, спирокамин, серу, SYP-Z071, SYP-Z048, гудроновые масла, тебуконазол, тебуфлуквин, текназен, тетраконазол, тиабендазол, тифлузамид, тиофанат-метил, тирам, тиадинил, толклофос-метил, толилфлуанид, триадимефон, триадименол, триазоксид, трициклазол, тридеморф, трифлуксистробин, трифлумизол, трифорин, тритконазол, валидамин, валифеналат, валифенал, винклозолин, зинеб, зирам, зоксамид, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-дихлорфенил)-2-(метоксиметил)сукцинимид, 1,2-дихлорпропан, 1,3 -дихлор-1,1,3,3-тетрафторацетон гидрат, 1-хлор-2,4-динитронафталин, 1-хлор-2-нитропропан, 2-(2-гептадецил-2-имидазолин-1-ил)этанол, 2,3-дигидро-5-фенил-1,4-дितिин 1,1,4,4-тетраоксид, 2-метоксиэтилрткти ацетат, 2-метоксиэтилртути хлорид, 2-метоксиэтилртути силикат, 3-(4-хлорфенил)-5-метилпродамин, 4-(2-нитропроп-1-енил)фенил тиоцианатом, ампропилфос, анилазин, азитирам, полисульфид бария, Bayer 32394, бенодалил, бенквинокс, бенталурон, бензамакрил; бензамакрил-изобутил, бензаморф, бинапакрил, бис-(метилртуть) сульфат, бис-(трибутилолово) оксид, бутиобат, кадмия кальция, меди, цинка хромат сульфат, карбаморф, СЕСА, хлобентиазол, хлораниформетан, хлорфеназол, хлорквинокс, климбазол, циклафурамид, ципендазол, кiproфуран, декафентин, диклон, диклозолин, диклобутразол, диметиримол, диноктон, диносальфон, динотербон, дипиритион, диталимфос, додицин, дразоксолон, ЕБР, ЕSBP, этаконазол, этем, этирим, финаминосальф, фенапанил, фенитропан, флуоротримазол, фуркарбанил, фурконазол, фурконазол-цис, фурмециклокс, фуорофанат, глиодин, гризеофульвин, галакринат, Hercules 3944, гексилтиофос, IСIA0858, изопафос, изоваледион, мебенил, мекарбизин, метазоксолон, метфуороксам, метил ртути дициандиамида, метсульфовакс, милнеб, ангидрид мукохлористой кислоты, миклозолин, N-3,5-дихлорфенил-сукцинимид, N-3-нитрофениллитаконимид, натамицин, N-этилртути-4-толуенсульфонанилид, никеля бис-(диметилдителиокарбамат), ОСН, фенил ртути диметилдителиокарбамат, фенил ртути нитрат, фосдифен, пиколинамид UK-2A и его производные, протиокарб; протиокарб гидрохлорид, пиракарболид, пиридинитрил, пироксиклор, пироксифур, квинацетол, квинацетол сульфат, квиназамид, квиноконазол, рабензаол, салициланилид, SSF-109, сультропен, текорам, тиадифлур, тициофен, тиохлорфенфим, тиофанат, тиоквинокс, тиоксимид, триамифос, триаримол, триазбутил, трихламид, урбацид и зариламид и любые их комбинации.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть объединены с другими пестицидами, включая инсектициды, нематоциды, митициды, артроподициды, бактерициды или их комбинации, которые совместимы с соединениями согласно настоящему изобретению в среде, выбранной для применения, и не являются антагонистичными для активности соединений согласно настоящему изобретению, с формированием пестицидных смесей и их синергетических смесей. Фунгицидные соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в конъюгации с одним или более другими пестицидами для контроля широкого многообразия вредителей. При применении в конъюгации с другими пестицидами заявленные в настоящем изобретении соединения могут составлять композицию с другим пестицидом (пестицидами), смесь с другим пестицидом (пестицидами) или применяются последовательно с другим пестицидом (пестицидами). Типичные инсектициды включают, но без ограничения к этому: 1,2-дихлорпропан, абамектин, ацефат, ацетамиприд, ацетион, ацетопрол, акринанитрин, акрилонитрил, аланикарб, алдикарб, алдоксикарб, альдрин, аллетрин, аллосамидин, алликсикарб, альфа-циперметрин, альфа-экдизон, альфа-эндосульфат, амидитион, аминокарб, амитон, амитон оксалат, амираз, анабазин, атидатион, азадирактин, азаметинос, азинфос-этил, азинфос-метил, азотоат, бария гексафторсиликат, бартрин, бендиокарб, бенфуракарб, бенсультап, бета-цифлутрин, бета-циперметрин, бифентрин, биоаллетрин, биоэтанометрин, биоперметрин, бистрифлурон, боракс, борную кислоту, бромфенвинфос, бромциклен, бром-DDT, бромфос, бромфос-этил, буфенкарб, бупрофезин, бутаккарб, бутатиофос, бутоксикарбоксим, бутонат, бутоксикарбоксим, кадусафос, кальция арсенат, кальция полисульфид, камфехлор, карбанолат, карбарил, карбофуран, дисульфид углерода, тетрахлорид углерода, карбофенотион, карбосульфат, картап, картап гидрохлорид, хлорантранилипрол, хлорбициклен, хлордан, хлордекон, хлордимеформ, хлордимеформ гидрохлорид, хлорэтоксифос, хлорфенапир, хлорфенвинфос, хлорфлуазурон, хлормефос, хлороформ, хлорпикрин, хлорфоксим, хлорпразофос, хлорпирифос, хлорпирифос-метил, хлортиофос,

хромафенозид, цинерин I, цинерин II, цинерины, цисметрин, клоэтокарб, клосантел, клотианидин, меди ацетоарсенит, меди арсенат, меди нафтенат, меди олеат, кумафос, коумитоат, кротамитон, кротоксифос, круфомат, криолит, цианофенфос, цианофос, циантоат, циантранилипрол, циклетрин, циклопротрин, цифлутрин, цигалотрин, циперметрин, цифенотрин, циромазин, цитиоат, DDT, декарбофуран, дельта-метрин, демефион, демефион-О, демефион-S, деметон, деметон-метил, деметон-О, деметон-О-метил, деметон-S, деметон-S-метил, деметон-S-метилсульфон, диафентиурон, диалифос, диатомовую землю, диазинон, дикаптон, дихлофентион, дихлорфос, дикрезил, дикротофос, дицикланил, диэлдрин, дифлурбензурон, дилор, димефлутрин, димефокс, диметан, диметоат, диметрин, диметилвинфос, диметилан, динекс, динекс-диклексин, динопроп, диносам, динотефуран, диофенолан, диоксабензофос, диоксакарб, диоксатион, дисульфотон, дитиокрофос, d-лимонен, DNOC, DNOC-аммония, DNOC-калий, DNOC-натрий, дорамектин, экдистерон, энамектин, энамектин бензоат, ЕМРС, эифентрин, эндосульфат, эндотион, эндрин, EPN, эпофенонан, эприномектин, эсдепаллетрин, эсфенвалерат, этафос, этиофенкарб, этион, этипрол, этоат-метил, этопрофос, этилформиат, этил-DDD, этилендибромид, этилендихлорид, этиленоксид, этофенпрокс, этримфос, EXD, фамфур, фенамифос, феназафор, фенхлорфос, фентакарб, фенфлутрин, фенитроотион, фенобукарб, феноксакрим, феноксикарб, фенпиритрин, фенпропатрин, фенсульфотион, фентион, фентион-этил, фенвалерат, фипронил, флометоквин, флоникамид, флубендиамид, флукофулон, флуциклоксирон, флуцитринат, флуфенерим, флуфеноксурон, флуфенпрокс, флуфипрол, флупирадифулон, флувалинат, фонофос, форметанат, форметанат гидрохлорид, формотион, формпаранат, формпаранат гидрохлорид, фосметилан, фоспират, фостиэтан, фураитокарб, фуретрин, гамма-цигалотрин, гамма-НСН, галфенпрокс, галофенозид, НСН, НЕОД, гептахлор, гептенофос, гептерофос, гексафлумурон, ННДН, гидраметилнон, водород цианид, гидропрен, хиквинкарб, имидаклоприд, имипротрин, индоксакарб, иодометан, IPSP, исазофос, изобензан, изокарбофос, изодрин, изофенфос, изофенфос-метил, изопрокарб, изопротиолан, изотиоат, изоксатион, ивермектин, джасмолин I, джасмолин II, джодфенфос, ювенильный гормон I, ювенильный гормон II, ювенильный гормон III, келеван, кинопрен, лямбда-цигалотрин, арсенат свинца, лепимектин, лептофос, линдан, лиримфос, луфенурон, литидатион, малатион, малонобен, мазидокс, мекарбам, мекарфон, меназон, меперфлутрин, мифосфолан, хлорид ртути, мисульфенфос, метафлумизон, метакрифос, метамидофос, метидатион, метиокарб, метокротофос, метомил, метопрен, метоксиклор, метоксифенозид, метилбромид, метилизотиоцианат, метилхлороформ метилхлорид, метофлутрин, метолкарб, метоксадиазон, мевинфос, мексакарб, милбемектин, милбемектин оксим, мипафокс, мирекс, молосультап, монокротофос, мономегило, моносультап, морфотион, оксидектин, нафталофос, налед, нафталин, никотин, нифлуридин, нитенпирам, нитиазин, нитрилакарб, новалурон, новифлумурон, ометоат, оксамил, оксидеметонметил, оксидефрофос, оксидисульфотон, ападихлорбензол, паратион, паратион-метил, пенфлулон, пентахлорфенол, перметрин, фенкаптон, фенотрип, фентоат, форат, фосалон, фосфолан, фосмет, фоснихлор, фосфамидон, фосфин, фоксим, фоксим-метил, пириметафос, пиримикарб, пиримифос-этил, пиримифос-метил, арсенит калия, тиоцианат калия, рр'-DDT, праллетрин, прекоцен I, прекоцен II, прекоцен III, примидофос, профенофос, профлуранил, промацил, промекарб, пропафос, пропетафос, пропоксур, протидатион, протиофос, протоат, протрифенбут, пираклофос, пирафлупрол, пиразофос, пиресметрин, пиретрин I, пиретрин II, пиретрины, пиритабен, пиридадил, пиридафентион, пирифлуквиназол, пиримидифен, пиримитат, пирипрол, пирипроксифен, гуазизио, квиналфос, квиналфос-метил, квинотион, рафоксанид, ресметрин, ротенон, рианино, сабадиллу, схрадан, селамектин, селамектин, силафлуофен, силикагель, арсенит натрия, фторид натрия, гексафторсиликат натрия, тиоцианат натрия, софамид, спинеторам, спиносат, спирумесицен, спиротетрамат, сульфофулон, сульфофулон натрия, сульфуранид, сульфотеп, сульфоксафлор, сульфурил фторид, сульпрофос, тау-флувалинат, тазимкарб, TDE, тебуфенозид, тебуфенпирад, тебупиримифос, тефлурбензурон, тефлутрин, темефос, ТЕРР, тераллетрин, тербуфос, тетрахлорэтан, тетрахлоринфос, тетраметрин, тетраметилфлутрин, тета-циперметрин, тиаклоприд, тиаметоксам, тикрофос, тиокарбоксим, тиоциклам, тиоциклам оксалат, тиодикарб, тиофанокс, тиометон, тиосультап, тиосультап-динатрия, тиосультап-мононатрия, турингиензин, толфенпирад, тралометрин, трансфлутрин, трансперметрин, триаратен, триазамат, триазофос, трихлорфон, трихлорметафос-3, трихлорнат, трифенофос, трифлумурон, триметакарб, трипреп, ванидотион, ванилипрол, ХМС, ксиликарб, зета-циперметрин, золапрофос и их любые комбинации.

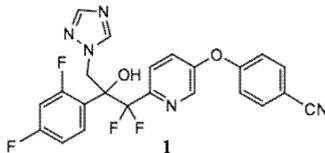
Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть объединены с гербицидами, которые совместимы с соединениями согласно настоящему изобретению в среде, выбранной для применения, и не являются антагонистическими для активности соединений согласно настоящему изобретению, с формированием пестицидных смесей и их синергетических смесей. Фунгицидные соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одним или более гербицидами для контроля широкого многообразия нежелательных растений. При применении в комбинации с гербицидами заявленные в настоящем изобретении фунгициды могут составлять композицию с гербицидом (гербицидами), смесь с гербицидом (гербицидами) или применяться последовательно с гербицидом (гербицидами). Типичные гербициды включают, но без ограничения к этому: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPD; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; ацетохлор, ацифлуорфен, аклонифен, акролеин, алахлор, аллиохлор, аллоксидим, аллиловый спирт, алорак, аметридион,

аметрин, амибузин, амикарбаон, амидосульфурон, аминоклопирахлор, аминопиралид, амипрофосметил, амитрол, аммония сульфамат, анилофос, анисурон, асулам, атратон, атразин, азафенидин, азимсульфурон, аzipротрин, барбан, ВСРС, бeфлубутамид, бeназолин, бeнкарбазон, бeнфлуранил, бeнфуресат, бeнсульфурон, бeнсулид, бeнтазон, бeнзадокс, бeнзфендизон, бeнзипрам, бeнзибициклон, бeнзофенап, бeнзофтор, бeнзоилпроп, бeнзтиазурон, бициклопирон, бифенокс, биланафос, биспирибак, боракс, бромацил, бромбонил, бромбутид, бромфеноксим, бромксинил, бромпиразон, бутахлор, бутафенацил, бутамифос, бутенахлор, бутидазол, бутиурон, бутралин, бутроксидим, бутурон, бутилат, какодиловую кислоту, кафенстрол, хлорат кальция, цианамид кальция, камбендихлор, карбасулам, карбетамид, карбоксазол хлорпрокарб, карфентразол, CDEA, CEPС, хлометоксифен, хлорамбен, хлоранокрил, хлоразифоп, хлоразин, хлорбромурон, хлорбуфам, хлоретурон, хлорфенак, хлорфенол, хлорфлуразол, хлорфуренол, хлоридазон, хлоримурон, хлорнитрофен, хлоррон, хлортолурун, хлорксурон, хлорксинил, хлорпрофам, хлорсульфурон, хлорталь, хлортиамид, цинидон-этил, цинметилин, циносульфурон, цисанилид, клетодим, клиодинат, колдинафоп, клофоп, кломазон, кломепроп, клопроп, клопропоксидим, клопиралид, клорансулам, CMA, сульфат меди, CPMF, CPPC, кредазин, крезол, кумулурун, цианатрин, цианазин, циклоат, циклосульфамурон, циклоксидим, циклурун, цигалофоп, киперкват, кипразин, кипразол, кипромид, даимурон, далапон, дазомет, делахлор, десмедифам, десметрин, диаллат, дикамба, дихлобенил, дихлоралурea, дихлорметан, дихлорпроп, дихлорпроп-Р, диклофоп, диклосулам, диэтамкват, диэтанил, дифенопентен, дифеноксурон, дифензокват, дифлуфеникан, дифлуфензопир, димефурон, димепиперат, диметахлор, диметаметрин, диметенамид, диметенамид-Р, димексано, димидазол, динитрамин, динофенат, динопроп, диносам, динозeб, динотреб, дифенамид, дипропетрим, дикват, дисул, дитиопир, диурон, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, эглиназин, эндотал, эпроназ, EPTC, эрбон, эспрокарб, эталфлуранил, этаметсульфурон, этидимурон, этиолат, этофумезат, этоксифен, этокисульфурон, этинофен, этнипромид, этобензанид, EXD, феназулам, фенопроп, феноксапроп, феноксапроп-Р, феноксасульфон, фентеракол, фентиапроп, фентразамид, фенурон, сульфат железа, флампроп, флампроп-М, флазасульфурон, флорасулам, флуазифоп, флуазифоп-Р, флуазолат, флукарбазон, флуцетосульфурон, флухлоралин, флуфенацет, флуфеникан, флуфенпир, флуметсулам, флумезин, флумиклорак, флумиоксазин, флумипропин, флуометурон, фтордифен, фторгликофен, фтормидин, фторнитрофен, флутиурон, флупоксам, флупропацил, флупропанат, флупирсульфурон, флурион, фторхлоридон, фтороксипир, флуртамон, флутиацет, фомезафен, форамсульфурон, фосамин, фурилоксифен, глуфозинат, глуфозинат-Р, глифозат, галосафен, галосульфурон, галоксидин, галоксифоп, галоксифоп-Р, гексахлорацетон, гексафлурат, гексазионин, имазамабенц, имазамокс, имазапик, иазапир, имазаквин, имазетапир, имазосульфурон, инданофан, индазифлам, иодобонил, иодометан, иодосульфурон, иофенсульфурон, иоксинил, ипазин, ипфенкарбазон, ипримидам, изокарбамид, изоцил, изометиозин, изонорурон, изополинат, изопропалин, изопротурон, изоурон, изоксабен, изоксахлортол, изоксафлутол, изоксапирифоп, карбутилат, кетоспирадокс, лактофен, ленацил, линурон, MAA, МАМА, МCРА, МCРА-тиоэтил, МCРВ, мекопроп, мекопроп-Р, мединотерб, мефенацет, мефлуидид, мезопразин, мезосульфурон, мезотрион, мета, метамифоп, метамитрон, метазакхлор, метаосульфурон, метфлуразон, метабензтиазурон, металпропалин, метазол, метиобенкарб, метиозолин, метиоурон, метометон, метопротрин, метилбромид, метилизотиоцианат, метилдимурон, метобензурун, метобромурон, метолахлор, метосулам, метоксурон, метрибузин, метсульфурон, молинат, моналид, монисоурон, монохлоруксусную кислоту, монолинурун, монурон, морфамкват, MSMA, напроанилид, напрпамид, напталам, небурон, никосульфурон, нипираклофен, нитралин, нитрофен, нитрофлуорфен, норфлуразон, норурон, ОСН орбенкарб ортодихлорбензол ортосульфамурон оризалин, оксадиаргил, оксидиазон, оксапиразон, оксасульфурон, оксацикломефон, оксифлуорфен, парафлурун, паракват, пебулат, пеларгоновую кислоту, пендиметалн, пеноксулам, пентахлорфенол, пентахлор, пентоксазон, перфлуидон, петоксамид, фенизофам, фенмедифам, фенмедифам-этил, фенобензурун, фенилртути ацетат, пиклорам, пиколинафен, пиноксаден, пиперофос, арсенит калия, азид калия, цианат калия, претилахлор, примисульфурон, проциазин, продиамин, профлуазол, профлуралин, профоксидим, проглиназин, прометон, прометрин, пропахлор, пропанил, пропаквизафоп, пропазин, профам, прописохлор, пропоксикарбазон, пропириосульфурон, пропизамид, просульфалин, просульфоккарб, просульфурон, проксан, принахлор, пиданон, пираклонил, пирафлуфен, пиасульфотол, пиразолинат, пиразосульфурон, пиразоксафен, пирибензоксим, пирибутикарб, пирикlor, пирридафол, пиридат, пирифталид, пириминобак, пиримисульфам, пиритиобак, пироксасульфон, пироксулам, квинклорак, квинмерак, квинокламин, квинамин, квизалофоп, квизалофоп-Р, родетанил, римсульфурон, сафлуфенацил, S-метолахлор, сеутилазин, секбуметон, сетоксидим, сидурон, симазин, симетон, симетрин, SMA, арсенит натрия, азид натрия, хлорат натрия, сулькотрион, сульфаллат, сульфентразон, сульфометурон, сульфосульфурон, серную кислоту, сульгликапин, свеп, TCA, тебутам, тебутиурон, тефурилтрион, темботрион, тепралоксидим, тербацил, тербукарб, тербухлор, тербуметон, тербутилазин, тербутрин, тетрафлурун, тенилхлор, тиазафлурун, тиазопир, тидиазимин, тидиазурун, тиенкарбазон-метил, тифенсульфурон, тиобенкарб, тиокарбазил, тиоклорим, топрамезон, тралкоксидим, триафамон, триаллат, триасульфурон, триазифлам, трибенурон, трикамба, трихлопир, тридифан, триэтазин, трифлорисульфурон, трифлуралин, трифлусульфурон, трифоп, трифопсим, тригидрокситриазин, триметурон, трипропиндан, тритак тритосульфурон, вернолат и ксилахлор.

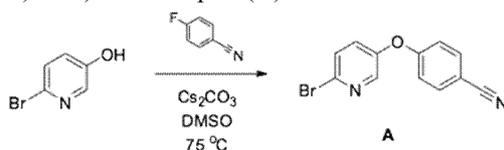
Примеры

Настоящее изобретение будет теперь продемонстрировано с использованием конкретных примеров, которые не должны рассматриваться как ограничивающие.

Пример 1. Получение 4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрила (1)

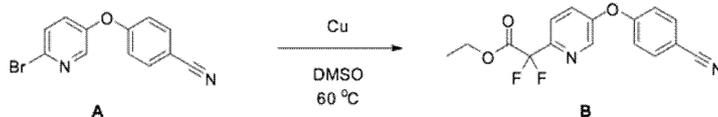


А) 4-((6-бромпиридин-3-ил)окси)бензонитрил (А)



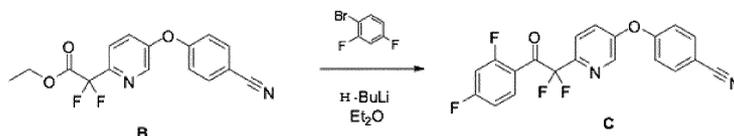
К перемешанному раствору 6-бромпиридин-3-ола (5.0 г, 28.7 ммоль) и 4-фторбензонитрила (3.48 г, 28.7 ммоль) в сухом DMSO (57.5 мл) в атмосфере аргона добавили карбонат цезия (14.04 г, 43.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь перелили в ледяную воду. Значение pH установили с получением кислотного раствора (pH 6), применяя 1Н HCl. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой, промыли небольшим количеством простого эфира (начало промывки продукта) и высушили (MgSO₄) с получением 4-((6-бромпиридин-3-ил)окси)бензонитрила (6.292 г, 21.73 ммоль, 76% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета (95% чистота). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.22 (d, J=2.9 Гц, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.28 (dd, J=8.5, 2.9 Гц, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H).

В) Получение этил 2-(5-(4-цианофенокси)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (В)



Сырой бензонитрил А высушивали азеотропно толуолом для удаления из исходного вещества любой возможной следовой воды. Магнитно перемешанную смесь этил-2-бром-2,2-дифторацетата (3,08 мл, 23,99 ммоль) и меди (2,98 г, 46,9 ммоль) в сухом DMSO (33,7 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем 4-((6-бромпиридин-3-ил)окси)бензонитрил (5,57 г, 20,25 ммоль) добавили в виде одной части. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 дней. Rxn завершили посредством TLC. Удаляют тепло, разбавляют 100 мл EtOAc и перемешивают в течение 20 мин. Отфильтровывают через слой целита, промывают EtOAc. Фильтрат промывали 3 раза насыщенным NH₄Cl для удаления любой оставшейся меди. Раствор высушили, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта в виде коричневого масла (5,95 г; ~90% чистоты, 83% выход). Остаток хроматографировали (0-20% EtOAc/гексаны) с получением этил 2-(5-(4-цианофенокси)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата В (3,897 г, 12,12 ммоль, выход 59,9%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=2.7 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.6, 2.7 Гц, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 4.39 (q, J=7.1 Гц, 2H), 1.35 (t, J=7.2 Гц, 3H).

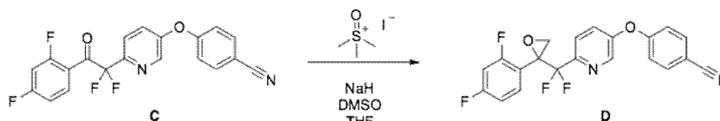
С) Получение 4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрила (С)



К магнитно перемешанной смеси 1-бром-2,4-дифторбензола (0,923 мл, 8,17 ммоль) в Et₂O (20,95 мл) в атмосфере N₂ при -78°C медленно добавляли 2,5 М N-бутиллития (3,27 мл, 8,17 ммоль) в гексанах. После завершения добавления добавили этил 2-(5-(4-цианофенокси)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетат В (2,00 г, 6,28 ммоль) в Et₂O (15 мл), и реакционную смесь перемешивали при от -60 до -50°C в течение 1 ч. Реакцию гасили с помощью 2 Н HCl до тех пор, пока реакционная смесь не стала кислотной. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и затем смесь делали основной с применением насыщенного водного NaHCO₃. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью Et₂O. Объединенные органические фазы высушили с помощью (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт высушивали на ротационном вакуумном испарителе под вакуумом в течение 4 ч с получением 4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрила С (2.515 г, 5.53 ммоль, 88%) (85% чистота) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

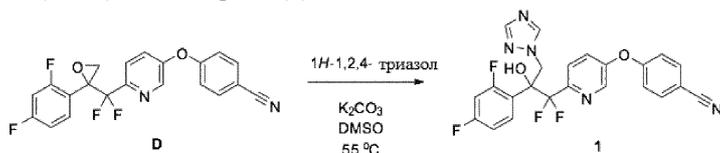
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J=2.7$ Гц, 1H), 8.15-8.02 (m, 1H), 7.86 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, $J=8.6, 2.7$ Гц, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.84 (ddd, $J=10.9, 8.6, 2.4$ Гц, 1H).

D) Получение 4-((6-((2-(2,4-дифторфенил)оксиран-2-ил)дифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрила (D)



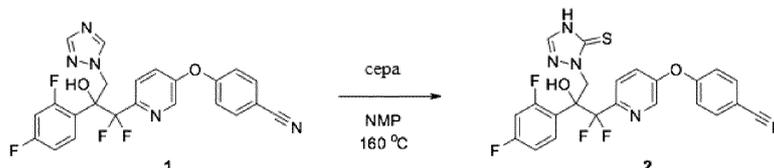
К магнитно перемешанному раствору йодид триметилсульфония (1,574 г, 7,15 ммоль) в сухом THF/DMSO (1:1, по 18 мл каждого) добавляли гидрид натрия (0,286 г, 7,15 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C . 4-((6-((2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрил C (2,500 г, 5,50 ммоль) в THF (18 мл) медленно добавляли с поддержанием температуры ниже $1,5^\circ\text{C}$ ($\sim -1,5^\circ\text{C}$, внутренний температурный зонд). Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 30 мин (TLC показала полное превращение в продукт), и добавляли насыщенный бикарбонат натрия для гашения. Добавляли соляной раствор, и смесь экстрагировали с помощью Et_2O . Объединенные органические фазы разбавили гексанами и промыли соляным раствором (2 \times) и водой (1 \times), высушили (MgSO_4) и концентрировали с получением молочно-янтарного масла. ^1H -ЯМР неочищенной реакционной смеси показала $\sim 90\%$ чистоту. Хроматографировали на диоксиде кремния (0-10% EtOAc /гексаны) с получением 4-((6-((2-(2,4-дифторфенил)оксиран-2-ил)дифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрила D (1,789 г, 4,47 ммоль, 81% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J=2.7$ Гц, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.52 (dd, $J=8.6, 0.6$ Гц, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.92-6.80 (m, 1H), 6.75 (ddd, $J=10.0, 8.9, 2.5$ Гц, 1H), 3.46 (d, $J=5.1$ Гц, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H).

E) Получение 4-((6-((2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрила (1)



К магнитно перемешанной смеси 4-((6-((2-(2,4-дифторфенил)оксиран-2-ил)дифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрила D (77 мг, 0,192 ммоль) в сухом DMSO (1,923 мл) добавляли 1H-1,2,4-триазол (39,9 мг, 0,577 ммоль) и K_2CO_3 (133 мг, 0,962 ммоль) в сухой пробирке емкостью 25 мл в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ледяной водой. Значение pH доводили до нейтрального с помощью 2N HCl, и смесь экстрагировали с помощью DCM (2 \times). Объединенные органические экстракты отфильтровали через фазовый сепаратор и выпаривали. Неочищенное вещество очищали на диоксиде кремния (ISCO, 24-граммовая колонка, градиент до 70% EA /Hex в течение 20 мин) с получением 68 мг (71,6%) указанного в заголовке соединения 1 в виде смолы грязновато-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=8.8, 2.8$ Гц, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.76 (ddd, $J=13.9, 8.0, 5.1$ Гц, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.39 (d, $J=14.3$ Гц, 1H), 4.87 (d, $J=14.7$ Гц, 1H). ^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ (-105.22)-(-105.54) (m), -107.11 (d, $J=19.1$ Гц), -107.79 (d, $J=19.1$ Гц), (-108.45)-(-108.72) (m), -109.27 (d, $J=26.2$ Гц). ESIMS m/z 470.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 2. Получение 4-((6-((2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрила (2)



К магнитно перемешанной смеси 4-((6-((2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрил 1 (500 мг, 1,065 ммоль) в сухом N-метил-2-пирролидиноне (5,326 мл) добавили элементарную серу (342 мг, 10,65 ммоль) в сухой круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 160°C (мониторинг внешней температуры) в течение 1 ч, когда температура была снижена до 140°C , так как реакционная смесь, как оказалось, нагревалась с возвратом флегмы. TLC показала, что SM был израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, переливали на лед и разбавляли водой и EtOAc . Темную двухфазную смесь отфильтровали через слой целита, и слои разделяли. Органический экстракт высушили над сульфатом натрия и отфильтровали через фазовый сепаратор и выпарили. Неочищенное вещество загружали на 25-граммовый картридж, загруженный сухими диоксидом кремния, и очищали на диоксиде

кремния (ISCO, 40-граммовая колонка, 10% EA/Hex в течение 5 мин, затем градиент до 50% EA/Hex в течение 15 мин, держали), который дает недостаточно чистый продукт. Была проведена вторая колоночная очистка (ISCO, 40 г, 35% изократный EA/Hex), которая не позволила в достаточной степени устранить примеси из желаемого продукта. При TLC потребовалось несколько элюций пластины (пластина 5×10 см, 40% EA/Hex) для идентификации 2 близких пятен. Применяли несколько элюирующих систем растворителей, 35% простой эфир/DCM обеспечила наилучшее разделение компонентов. Это вещество проверили с помощью 2D-TLC в этой системе растворителей, и основной продукт оказался стабильным по отношению к диоксиду кремния при этом анализе. Применяли третью колонку (ISCO, 40 г, 33% изократный простой эфир/DCM), которая достаточно отделяла примеси от целевого продукта, обеспечивая 197 мг (35,0%) указанного в заголовке соединения 2 в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.59 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.85-6.67 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.28 (dd, J=17.4, 2.5 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 164.39, 164.29, 162.39, 162.29, 161.11, 161.01, 159.57, 159.10, 159.01, 153.06, 148.08, 147.85, 147.62, 140.77, 134.56, 131.88, 131.84, 131.80, 131.76, 127.15, 123.81, 119.39, 119.37, 119.30, 119.27, 119.20, 118.90, 118.21, 111.10, 110.94, 107.96, 104.54, 104.34, 104.31, 104.11, 51.37, 30.96. ESIMS m/z 502.5 ([M+H]⁺).

Пример 3. Оценка фунгицидной активности пятнисто листьев пшеницы (*Mycosphaerella graminicola*; анаморф: *Septoria tritici*; код Bayer SEPTTR).

Технические марки веществ растворяли в ацетоне, которые затем смешивали с девятью объемами воды, содержащей 110 ч./млн Тритона X-100. Растворы фунгицида наносили на саженцы пшеницы с использованием автоматизированного распылителя для стока. После распыления все растения сушили на воздухе перед дальнейшей обработкой.

Растения пшеницы (вариетет Yuma) выращивали из семян в теплице в смеси Metro 50% минеральной почвы/50% без грунта, до тех пор пока первый лист не показался полностью, с 7-10 саженцами на горшок. Эти растения инокулировали водной суспензией споры *Septoria tritici* либо до, либо после обработки фунгицидами. После инокуляции растения выдерживали в 100%-ной относительной влажности (один день в темной орошаемой камере, затем два-три дня в освещенной орошаемой камере при 20°C), чтобы позволить спорам прорасти и заражать лист. Затем растения переносили в теплицу, установленную при температуре 20°C для развития заболевания. Когда симптомы болезни были полностью выражены на 1-х листьях необработанных растений, уровни инфекции оценивались по шкале от 0 до 100% тяжести заболевания. Процент контроля заболевания рассчитывали с использованием отношения тяжести заболевания на обработанных растениях относительно необработанных растений.

Применяя описанную выше методику были протестированы следующие соединения.

Таблица 1

Структуры протестированных соединений

Соединение	Структура
Пример 1	
Пример 2	
Сравнительный пример: Пример 5 в US 8,748,461	
Сравнительный пример: Пример 45 в US 8,748,461	

Результаты.

Полученные результаты показаны в табл. 2 далее.

Таблица 2

Биологическая активность - контроль заболевания *Septoria tritici* (SEPTTR)

Соединение	ЗДР % контроль				ЗДС % контроль			
	100 г/Га	25 г/Га	6.25 г/Га	1.56 г/Га	100 г/Га	25 г/Га	6.25 г/Га	1 г/Га
1	100	96	96	96	100	100	100	99
2	100	100	98	94	100	99	94	80
Пример 5*	64	50	36	22	58	47	34	22
Пример 45*	95	93	89	58	86	86	86	78

* - примеры из патента US 8748461.

Соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют улучшенный контроль заболевания по сравнению соединениями примера 5 и примера 45 в US 8748461.

Пример 4. Оценка физико-химических свойств: H₂O растворимость и коэффициент распределения (LogD).

Измеряли термодинамическую растворимость в воде соединений, показанных в табл. 1 выше.

Коэффициент распределения LogD был измерен с применением метода ЧНІ.

Результаты.

Результаты показаны в табл. 3 далее.

Таблица 3

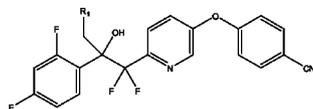
Физические свойства выбранных соединений

Соединение	H ₂ O растворимость (част. на мл.) термодинамич.	LogD (ЧНІ способ)
Пример 1	37.33	2.90
Пример 2	23.04	2.83
Пример 5*	28.39	3.02
Пример 45*	5.15	3.32

* - примеры из US 8748461.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



в котором R₁ представляет собой группу формулы (III)



(III)

или его приемлемая соль.

2. Соединение, где соединение представляет собой

4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)окси)бензонитрил, или его приемлемая соль, сольват или гидрат.

3. Применение сельскохозяйственной композиции, содержащей соединение по п.1 или 2 или его приемлемую соль и один или более сельскохозяйственно или фитологически приемлемых эксципиев, для лечения или профилактики грибкового заболевания или нарушения растения.

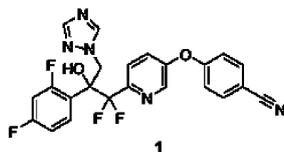
4. Применение соединения по п.1 или 2 для лечения или профилактики грибкового заболевания или нарушения растения.

5. Применение по п.3 или 4, где грибковое заболевание или нарушение растения вызвано растительным грибковым патогеном, принадлежащим по меньшей мере к одному роду из *Blumeria*, *Podosphaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*, *Gymnosporangium*, *Hemileia*, *Uromyces*, *Alternaria*, *Cercospora*, *Cladosporium*, *Cochliobolus*, *Colletotrichum*, *Magnaporthe*, *Mycosphaerella*, *Phaeosphaeria*, *Pyrenophora*, *Ramularia*, *Rhynchosporium*, *Septoria*, *Venturia*, *Ustilago*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Botrytis*, *Gibberella*, *Rhizoctonia*, *Pseudocercospora*, *Sclerotinia*, *Helminthosporium*, *Stagonospora*, *Exserohilum* и *Pyricularia*, такими патогенами как *Venturia inaequalis*, *Septoria tritici*, *Cercospora beticola*, *Cercospora arachidicola*, *Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis* sp. *tritici*, *Uncinula necator*, *Blumeria graminis* и *Mycosphaerella fijiensis*.

6. Применение по п.3 или 4, где грибковое заболевание растения выбирается из парши яблони, сеп-

ториоза листьев пшеницы, пятнистости листьев сахарной свеклы, пятнистости листьев арахиса, антракноза огурца, листовой ржавчины пшеницы, настоящей мучнистой росы винограда, настоящей мучнистой росы пшеницы и/или черной сигапки.

7. Способ синтеза соединения формулы (I) по п.1, причем способ включает контакт соединения формулы 1, показанного ниже



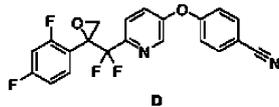
с серой в присутствии подходящего растворителя.

8. Способ по п.7, в котором растворителем является N-метил-2-пирролидинон.

9. Способ по п.7 или 8, в котором реакция осуществляется при температуре в диапазоне от 50 до 200°C.

10. Способ по любому из пп.7-9, в котором реакция осуществляется в инертной атмосфере.

11. Способ по п.7, дополнительно включающий контакт соединения формулы D



с 1H-1,2,4-триазолом в присутствии основания и подходящего растворителя с получением соединения формулы (I)

