(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- Дата публикации заявки (43)2020.04.30
- Дата подачи заявки (22)2008.08.13

(51) Int. Cl. A01N 43/82 (2006.01) A01N 43/836 (2006.01) **A01P 5/00** (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ НЕМАТОД

- (31) 60/955,448
- (32)2007.08.13
- (33)US
- (62)201791541; 2008.08.13
- (71)Заявитель:

МОНСАНТО ТЕКНОЛОДЖИ ЛЛС (US)

(72)Изобретатель:

> Уилльямс Дерик Дж., Диммик Мэтт У., Хаакенсон Уилльям П., мл., Видеман Эл, Шортт Барри Дж. (US), Чизрайт Тим (GB), Кроуфорд Майкл Дж. (US)

- (74) Представитель: Медведев В.Н. (RU)
- В настоящем изобретении представлены композиции и способы контроля нематод, например (57)нематод, которые инфицируют растения или животных. Указанные соединения включают оксазолы, оксадиазолы и тиадиазолы.

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ НЕМАТОД

Описание

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

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

Существует очень небольшой перечень химических соединений, доступных для эффективного контроля нематод (Becker Agricultural Research Magazine 47(3):22-24; Патент 6048714). Обычно химические нематоциды являются высокотоксичными соединениями, которые, как известно, наносят значительный ущерб окружающей среде, и все более значительно ограничиваются их количества и те области, где они могут применяться. Например, применение почвенного фумиганта метилбромида, который эффективно использовался для снижения заражения нематодами ряда культур специального назначения, ограничивается Монреальским Протоколом ООН как вещества, разрушающего озоновый слой, и постепенно сокращается в США и во всем мире (Carter (2001) California Agriculture, 55(3):2). Ожидается, что производство земляники и других продуктов производства, сельскохозяйственного поступающих на рынок, значительному воздействию, подвергнется если будет не разработана соответствующая замена метилбромиду. Аналогично, применение нематоцидов с широким спектром действия, таких как Telone (различные преараты 1,3-дихлорпропена), в значительной степени ограничивается вследствие NX токсикологических характеристик (Carter (2001) California Agriculture, 55(3):12-Пестициды на основе фосфорорганических соединений и классом нематоцидов, карбаматов являются другим важным подвергающихся регуляционному тестированию, И применение некоторых из этих соединений в настоящее время постепенно

сокращается (например, фенамифоса, тербуфоса, кадусафоса).

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

Известно, некоторые ЧТО виды растений являются высокоризистентными ПО отношению K нематодам. Среди XNH наиболее описанными видами являются бархатцы (Tagetes spp.), кроталяция (Crotalaria spectabilis), хризантема (Chrysanthemum spp.), касторовые бобы (Ricinus communis), мелия азердарах или мелия индийская (Azardiracta indica), некоторые представители (семейство *Compositae*) (Hackney семейства Asteraceae Dickerson. (1975) J. Nematol. 7(1):84-90). В случае Asteraceae было показано, что сильная нематоцидная активность объясняется действием фотодинамического соединения тертиенила. Касторовые бобы запахивают в качестве зеленого органического удобрения до посадки семян культур. Однако значительным недостатком применения касторового является то, что его семена содержат токсичные соединения (такие как рицин), которые могут убить человека, домашних животных и домашний скот, а также являются высоко аллергенными. Тем не менее, в большинстве случаев активное (ые) соединение (я), проявляющие нематоцидную активность В отношении нематод растений, не были выявлены, И все еще трудно получить коммерчески успешные препараты из этих резистентных растений придать резистентность сельскохозяйственным культурам,

важным с экономической точки зрения, таким как соя или хлопчатник.

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

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

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

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

У домашних животных контроль нематод или

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

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

соединений, доступных в настоящее время.

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

Примеры паразитарных нематод человека включают кривоголовки, филярии и острицы. Кривоголовки (1,3 миллиарда инфекций) являются основной причиной анемии у миллионов детей, что приводит к задержке роста и ухудшению умственного развития. Филярии проникают в лимфатическую систему, вызывая перманентное распухание и деформирование конечностей (слоновость), и в глаза, вызывая африканскую речную слепоту. Аскариды Ascaris lumbricoides, обитающие в толстой кишке, инфицируют более одного миллиарда людей во всем мире и вызывают нарушение питания или обструктивную болезнь кишечника. В развитых странах острицы являются распространенными гельминтами И зачастую передаются через детей в детских дошкольных учреждениях.

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

Несмотря на некоторые успехи при получении доступных лекарственных средств в здравоохранении и почти устранение одной тропической нематоды (ришты), большинство нематодных инфекций остаются неразрешимыми проблемами. Например, лечение акилостомидоза противоглистными лекарственными средствами не обеспечило адекватного контроля в регионах с высокой

заболеваемостью, поскольку после лечения происходит быстрое повторное заражение. Фактически в течение последних 50 лет, в то время как интенсивность зараженности в Соединенных Штатах, Европе и Японии падает, общее число заражений равтес вместе с ростом населения мира. Крупномасштабные инициативы региональных Всемирная Организация Здравоохранения, правительств, благотворительные организации и фармацевтические компании в настоящее время предпринимают попытки взять под контроль инфекции нематод доступными на сегодняшний день средствами, включая три программы контроля Onchocerciasis (речная слепота) в Африке и Америке с использованием ивермектина и направленного Международное общество борьбы с лимфатическим филяриатозом с использованием DEC, албендазола и ивермектина; успешную Программу уничтожения ришты. До разработки безопасных и эффективных вакцин для профилактики заражения нематодами противогельминтные лекарственные средства продолжать использоваться для контроля и лечения нематодных паразитарных инфекций у людей и домашних животных.

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

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

сопоставимы с коммерческими стандартами и не обладают подходящей нематоцидной активностью при $1\,\mathrm{m.g.}$

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

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

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

В настоящем изобретении описаны нематоцидные композиции, включающие эффективное количество соединения или смеси соединений любой из формул, представленных в описании, например, соединений, представленных ниже.

В настоящем изобретении раскрыто соединение формулы I или его соль

Формула І

где

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

В представляет собой C(H) или $C(CH_3)$; и

С представляет собой тиенил, фуранил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH_3 , OCF_3 .

В различных вариантах осуществления изобретения: А представляет собой фенил; А представляет собой пиридил; А представляет собой пиразил; В представляет собой C(H); В представляет собой $C(CH_3)$; С представляет собой тиенил; С представляет собой фуранил; С представляет собой оксазолил; и С представляет собой изоксазолил.

В настоящем изобретении раскрыты также соединения, имеющие формулу Ia, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_5
 R_8
 R_8

Формула Іа

где

 R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород;

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br, CF₃:

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

R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода и фтора;

 R_9 выбран из водорода, F, Cl, CH₃, OCF₃;

В представляет собой C(H) или $C(CH_3)$; и

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы Іа: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, фтора и хлора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, и R_3 выбран из Cl, Br и F; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, и R_3 выбран из Cl и Br; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, Br, F, и E представляет собой S; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, Br, и F, E представляет собой S, и R_2 и R_4 оба представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, Br, F, E представляет собой S, R_2 и R_4 представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, Е представляет собой S, R₂ и R₄ представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород или фтор; и R_1 и R₅ независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии,

что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Br, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой Вr, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 все представляют собой водород.

В настоящем изобретении раскрыты также соединения, имеющие формулу Ib, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_6
 R_8
 R_8
 R_8

Формула Ib

где

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

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

 R_3 выбран из водорода, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, OCF_3 , OCH_3 , CN, CO;

R₈ выбран из водорода и фтора;

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

В представляет собой C(H), $C(CH_3)$; и

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы Ib: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, фтора и хлора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять

собой водород, и R_3 выбран из Cl, Br и F; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, и R_3 выбран из Cl и Br; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, Br, F, и E представляет собой S; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из C1, Br и F, E представляет собой S, и R_2 и R_4 оба представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, Br, F, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород или фтор; R_1 и R₅ независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород или Φ тор; и R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и Φ тора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Br, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R₇, R₈ и R₉ все представляют собой водород или фтор; R₁ и R₅ независимо выбраны из водорода и Φ тора при условии, что R_1 И R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ представляет собой Br, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R₇, R₈ и R₉ все представляют собой водород.

В настоящем изобретении раскрыты соединения формулы II или их соли,

$$A \longrightarrow C$$

Формула II

где

А выбран из фенила, пиридила и пиразила, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CF_3 , CH_3 , OCF_3 , OCH_3 , CN и C(H)O;

В представляет собой С(Н) или С(СН3);

С выбран из тиенила, фуранила, оксазолила или изоксазолила, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH_3 и OCF_3 .

В различных вариантах осуществления изобретения А представляет собой фенил; А представляет собой пиридил; А представляет собой пиразил; В представляет собой C(H); В представляет собой $C(CH_3)$; С представляет собой тиенил; С представляет собой фуранил; С представляет собой оксазолил; и С представляет собой изоксазолил.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу IIa,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_8
 R_8

Формула IIa

где

 R_1 и R_5 независимо выбраны из H, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 и OCF_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой H;

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br, CF₃;

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

R₇ и R₈ независимо выбраны из Н и F;

R9 выбран из водорода, F, Cl, CH3, ОСF3;

В представляет собой C(H) или $C(CH_3)$; и

Е представляет собой О или S.

различных вариантах осуществления соединения формулы IIa: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, фтора и хлора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, и R_3 выбран из Cl, Br и F; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, и R₃ выбран из Cl и Br; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, Br, F, и E представляет собой S; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, Br, и F, E представляет собой S, и R_2 и R_4 оба представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, Br, F, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R₇, R₈ и R₉ все представляют собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R₇, R₈ и R₉ все представляют собой водород или фтор; и R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Br, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_7 , R_8 и R_9 все представляют собой водород или фтор; R₁ и R₅ независимо выбраны из водорода и фтора при условии, что R_1 и R_5 могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и

 R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой R_7 , R_8 и R_9 все представляют собой водород.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу IIb, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_8
 R_8

Формула IIb

где

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

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

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

R₈ выбран из водорода и фтора;

 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH₃ и OCF₃;

В представляет собой С(H) или С(CH₃); и

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы IIb: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, фтора и хлора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, и R_3 выбран из Cl, Br и F; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, и R_3 выбран из Cl и Br; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, Br, R_5 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора Ср R_1 и R_2 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при R_1 и R_2 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при R_3 и R_4 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при

условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, Br, и F, E представляет собой S, и R_2 и R_4 оба представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ выбран из Cl, Br, F, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, Е представляет собой S, R₂ и R₄ представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород или фтор; и R_1 и R₅ независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Br, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R₇, R₈ и R₉ все представляют собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 выбран из Cl, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, хлора и фтора при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ представляет собой Br, E представляет собой S, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород.

В настоящем изобретении раскрыты соединения формулы III или их соли,

$$A \underbrace{\hspace{1cm}}^{O} \underbrace{\hspace{1cm}}^{C}$$

Формула III

где

А представляет собой фенил, пиридил и пиразил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CF_3 , CH_3 ,

 OCF_3 , OCH_3 , CN M C(H)O.

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

В различных вариантах осуществления соединения А представляет собой фенил; А представляет собой пиридил; А представляет собой пиразил; С представляет собой тиенил; С представляет собой фуранил; С представляет собой оксазолил; и С представляет собой изоксазолил.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу IIIa, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8
 R_8

Формула IIIa

где

 R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород;

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br, CF $_3$;

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

R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода и фтора;

 R_9 выбран из водорода, F, Cl, CH₃, OCF₃;

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы IIIa: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой фтор, хлор или бром, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой фтор, хлор и бром, E представляет собой S, и

 R_9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 оба представляют собой водород, R₃ представляет собой хлор или бром, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R₃ представляет собой хлор или бром, Е представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и Cl, R₃ представляет собой фтор, хлор или бром, E представляет собой O, и R₉ представляет собой ϕ тор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ представляет собой фтор, хлор или бром, представляет собой O; R₁ и R₅ независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R3 представляет собой фтор, хлор или бром, Е представляет собой S, и R9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R3 представляет собой хлор или бром, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₂ и R₄ представляют собой водород, R_3 хлор или бром, Е представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или ϕ тор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, представляет собой хлор или бром, Е представляет собой О, и R₇, R_8 и R_9 представляют собой водород; и R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и Cl, R₃ представляет собой фтор, хлор и бром, Е представляет собой О, и R9 представляет собой фтор.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу IIIb, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_6
 R_8
 R_8

Формула IIIb

где

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

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br, CF₃;

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

R₈ выбран из водорода и фтора;

 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH_3 , OCF_3 ; и E представляет собой O или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы IIIb: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой фтор, хлор или бром, и Е представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой фтор, хлор и бром, Е представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 И R_4 оба представляют собой водород, R₃ представляет собой хлор или бром, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R₃ представляет собой хлор или бром, Е представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или ϕ тор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и Cl, R₃ представляет собой фтор, хлор или бром, E представляет собой O, и R9 представляет собой ϕ тор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой

R₃ представляет собой фтор, хлор или бром, и Е водород, представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R₃ представляет собой фтор, хлор или бром, Е представляет собой S, и R9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R3 представляет собой хлор или бром, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой хлор или бром, Е представляет собой S, и R9 водород, Rз представляет собой водород или ϕ тор; и R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и Cl, R₃ представляет собой фтор, хлор или бром, Е представляет собой О, и R₉ представляет собой фтор.

 ${\tt B}$ настоящем изобретении раскрыты соединения формулы IV или их соли,

$$A \longrightarrow N \longrightarrow C$$

Формула IV

где

А представляет собой фенил, пиридил, пиразил оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CF_3 , CH_3 , OCF_3 , OCH_3 , CN, C(H)O; и

С представляет собой тиенил, фуранил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH_3 , OCF_3 .

В различных вариантах осуществления соединения А представляет собой фенил; А представляет собой пиридил; А представляет собой оксазолил; А представляет собой оксазолил; С представляет собой тиенил; С

представляет собой фуранил; С представляет собой оксазолил; и С представляет собой изоксазолил.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу IVa, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8
 R_8

Формула IVa

где

 R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F, C1, Br, CF_3 и OCF_3 , при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород;

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

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

R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода и фтора;

 R_9 выбран из водорода, F, Cl, CH₃ и OCF₃;

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы IVa: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой фтор, хлор или бром, и Е представляет собой $O;\ R_1$ и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой хлор или бром, Е представляет собой О, и R_7 , R_8 и R_9 представляют собой водород; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой представляет собой фтор, хлор Rз ИЛИ представляет собой S, и R9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R₃ представляет собой хлор или

бром, Е представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой хлор или бром, Е представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и C1, R_3 представляет собой фтор, хлор или бром, Е представляет собой O, и R_9 представляет собой фтор.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу IVb, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_6
 R_8
 R_8

Формулы IVb

где

 R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F, C1, Br, CF_3 и OCF_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород;

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br и CF₃;

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

R₉ выбран из водорода и фтора;

 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH3, и OCF3; и

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы IVb: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой фтор, хлор или бром, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_3 представляет собой фтор, хлор или бром, E представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо

выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой хлор или бром, Е представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой хлор или бром, Е представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или фтор; и R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и C1, R_3 представляет собой фтор, хлор или бром, Е представляет собой R_3 представляет собой R_4 пр

 ${\sf B}$ настоящем изобретении раскрыты соединения формулы (V) или его соли,

$$A \longrightarrow N \longrightarrow C$$

Формула V

где

А представляет собой фенил, пиридил, пиразил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CF_3 , CH_3 , OCF_3 , OCH_3 , CN, C(H)O; и

С представляет собой тиенил, фуранил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH_3 , OCF_3 .

В различных вариантах осуществления соеднения А представляет собой фенил; А представляет собой пиридил; А представляет собой оксазолил; А представляет собой оксазолил; А представляет собой изоксазолил; С представляет собой тиенил; С представляет собой фуранил; С представляет собой оксазолил; и С представляет собой изоксазолил.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу Va, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8

Формула Va

где

 R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F, C1, Br, CF_3 и OCF_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород;

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

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

R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода и фтора;

R9 выбран из водорода, F, Cl, CH3 и ОСF3; и

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления изобретения соединения формулы Va: R₁ и R₅ независимо выбраны из водорода и CH₃ при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, Rз представляет собой фтор, хлор ИЛИ бром, представляет собой S, и R9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой хлор или бром, Е представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R₃ представляет собой хлор или бром, Е представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и Cl, R_3 представляет собой фтор, хлор или бром, E представляет собой O, и R9 представляет собой фтор.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу Vb, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_6
 R_8
 R_8

Формула Vb

где

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

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

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

R₈ выбран из водорода и фтора;

 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH $_3$ и ОСF $_3$; и

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы Vb: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, представляет собой фтор, хлор и бром, и Е представляет собой О; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, представляет собой фтор, хлор или бром, Е представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или ϕ тор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут представлять собой одновременно водород, R_2 R_4 оба И представляют собой водород, R₃ представляет собой хлор или бром, E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 при условии, что R_1 и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой хлор или бром, E представляет собой S, и R_9 представляет собой водород или фтор; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и Cl, R₃ представляет собой фтор, хлор или бром, E представляет собой О, и R9 представляет собой фтор.

 ${\tt B}$ настоящем изобретении раскрыты соединения формулы (VI) или их соли,

Формула VI

где

А представляет собой необязательно замещенный арил, или необязательно независимо замещенный арилалкил, содержащий единственный заместитель или несколько заместителей, или необязательно независимо замещенный гетероарил, содержащий единственный заместитель или несколько заместителей, необязательно независимо замещенный гетероарилалкил, содержащий единственный заместитель несколько заместителей, ИЛИ заместители выбраны из группы, включающей галоген, галогеналкил, C_6-C_{10} арил, C_4-C_7 циклоалкил, C_2-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_6-C_{10} арил (C_1-C_6) алкил, C_6-C_{10} арил (C_2-C_{10}) C_6) алкенил, C_6-C_{10} арил (C_2-C_6) алкинил, C_1-C_6 гидроксиалкил, амино, уреидо, циано, C_1-C_6 ациламино, гидроксильную группу, тиол, $C_1 C_6$ ацилокси, азидо, C_1 - C_6 алкокси, и карбокси, и C(H)O;

С представляет собой тиенил, фуранил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH_3 , OCF_3 .

В различных вариантах осуществления соединения: А представляет собой арил; А представляет собой арилалкил; А представляет собой гетероарилалкил; А представляет собой гетероарил; С представляет собой тиенил; С представляет собой фуранил; С представляет собой оксазолил; С представляет собой изоксазолил; А представляет собой пиридил; А представляет собой пиразил; А представляет собой оксазолил; и А представляет собой изоксазолил; соединения, в которых одновременно А и С не являются тиофенилом, и соеднение, в котором А и С одновременно не являются фуранилом.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу VIa, или их соли,

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_5
 R_7
 R_8
 R_8

Формула VIa

где

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

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

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

R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода и фтора;

R9 выбран из водорода, F, Cl, CH3 и ОСF3; и

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы VIa: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F и $Cl; R_1$ и R_5 независимо выбраны из водорода, СН3, фтора и Cl, и представляет собой C1; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, и R_3 представляет собой Br; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH₃, фтора и Cl, R₃ представляет собой Cl, представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH₃, фтора и Cl, R₃ представляет собой Br, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , и R_3 представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_6 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH₃, и R₃ представляет собой Br, Е представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R₃ представляет собой Cl, E представляет собой O, и R7, R8 и R9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_3 представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из

водорода и хлора, R₃ представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , R_3 представляет собой Cl, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, Е представляет собой О, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляют собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_2 и R_4 представляют собой водород, R_3 представляет собой Cl, E представляет собой O, и R₇, R₈ и R₉ выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и хлора, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу VIb, или их соли

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8
 R_8

Формула VIb

где

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

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

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

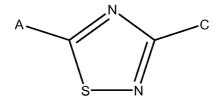
R₈ выбран из водорода и фтора;

 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH $_3$, ОСF $_3$; и Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы

VIb: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F и $Cl; R_1$ и R_5 выбраны из водорода, СН3, фтора и Cl, представляет собой C1; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, и R_3 представляет собой Br; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, и R_3 представляет собой Cl, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH₃, фтора и Cl, и R₃ представляет собой Br, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , и R_3 представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_6 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH₃, и R₃ представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, и R₃ представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и хлора, R₃ представляет собой Cl, E представляет собой О, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , R_3 представляет собой Cl, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, Е представляет собой О, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R₃ представляет собой Br, E представляет собой O, и R₇, R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, R_3 представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_2 и R_4 оба представляют собой водород, представляет собой Br, E представляет собой O, и R7, R8 и R9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и хлора, R_2 и R_4 представляют собой водород, представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора.

В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу (VII), или их соли,



Формула VII

где

А представляет собой необязательно замещенный арил, или необязательно независимо замещенный арилалкил, содержащий единственный заместитель или несколько заместителей (например, арил- C_{1-3} алкил или арил- C_{1} - C_{6} алкил), или необязательно независимо замещенный гетероарил, содержащий единственный заместитель или несколько заместителей, или необязательно независимо замещенный гетероарилалкил, содержащий единственный заместитель или несколько заместителей (например, гетероарил- C_1 - C_3 -алкил или гетероарил- C_1 - C_6 алкил), где заместители выбраны из группы, включающей галоген, C_1 - C_6 галогеналкил, $C_6 - C_{10}$ арил, C_4-C_7 циклоалкил, C_2-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $C_6 - C_{10}$ арил (C_1-C_6) алкил, C_6-C_{10} арил (C_2-C_6) алкенил, C_6-C_{10} арил (C₂- C_1 - C_6 гидроксиалкил, амино, C_6) алкинил, уреидо, циано, ациламино, гидроксильную группу, тиол, С1-С6 ацилокси, азидо, C_1 - C_6 алкокси и карбокси, C(H)O;

С представляет собой тиенил, фуранил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH_3 , OCF_3 .

В различных вариантах осуществления соединения: А представляет собой арилалкил; А представляет собой гетероарилалкил; А представляет собой гетероарилалкил; С представляет собой тиенил; С представляет собой фуранил; С представляет собой оксазолил; С представляет собой изоксазолил; А представляет собой пиридил; А представляет собой пиразил; А представляет собой изоксазолил; и А представляет собой изоксазолил; оба А и С не являются тиофенилом; оба А и С не являются фуранилом.

В настоящем изобретении раскрыто соединение, имеющее

формулу VIIa или его соль

$$R_{2}$$
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{8}

Формула VIIa

где

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

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br, CF₃;

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

R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода и фтора;

 R_9 выбран из водорода, F, Cl, CH₃, OCF₃;

Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления изобретения соединения формулы VIIa: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F и Cl; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, и R_3 представляет собой Cl; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, и R_3 представляет собой Br; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, R_3 представляет собой Cl, и E представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH₃, фтора и Cl, R₃ представляет собой Br, и E представляет собой O; R₁ и R₅ независимо выбраны из водорода и CH_3 , и R_3 представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH₃, R₃ представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R₃ представляет собой Cl, Е представляет собой O, и R₇, R₈ и R₉ выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_3 представляет собой Br, E представляет собой O, и R7, R8 и R9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из

водорода и хлора, R₃ представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , R_3 представляет собой Cl, R_2 и R_4 представляют собой водород, Е представляет собой О, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , R_2 и R_4 представляют собой водород, R_3 представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_2 и R_4 представляют собой водород, представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_2 и R_4 представляют собой водород, представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и хлора, R_2 и R_4 представляют собой водород, Rз представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора.

В настоящем изобретении раскрыто соединение, имеющее формулу VIIb, или его соль

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_6
 R_8
 R_8

Формула VIIb

где

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

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br и CF₃;

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

R₈ выбран из водорода и фтора;

 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH $_3$ и OCF $_3$; Е представляет собой О или S.

В различных вариантах осуществления соединения формулы

VIIa: R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F и Cl; R_1 и независимо выбраны из водорода, CH₃, фтора и Cl, представляет собой C1; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, и R_3 представляет собой Br; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, R_3 представляет собой Cl, представляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , фтора и Cl, R_3 представляет собой Br, и Eпредставляет собой O; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH_3 , R_3 представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_6 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и CH₃, R₃ представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R₃ представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_3 представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и хлора, R₃ представляет собой Cl, E представляет собой O, и R₇, R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны водорода и СН3, R₃ представляет собой Cl, R_2 R_4 представляют собой водород, Е представляет собой О, и R₇, R₈ и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из R₂ и R₄ представляют собой водород, водорода и CH_3 , представляет собой Br, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_2 и R_4 представляют собой водород, R_3 представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора; R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода и фтора, R_2 и R_4 представляют собой водород, R_3 представляет собой Br, E представляет собой O, и R7, R8 и R9 выбраны из водорода и фтора; R₁ и R₅ независимо выбраны из водорода и хлора, R_2 и R_4 представляют собой водород, представляет собой Cl, E представляет собой O, и R_7 , R_8 и R_9 выбраны из водорода и фтора.

Изобретение также относится к способу контроля нежелательных нематод, указанный способ включает введение

млекопитающим, птицам или введение в их пищу, в растения, семена или почву композиции, включающей эффективное количество соединения любой из формул I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa и VIIb без дополнительных ограничений.

Изобретение также относится к способу контроля нежелательных нематод, указанный способ включает введение млекопитающим, птицам или введение в их корм, в растения, семена или почву композиции, включающей эффективное количество соединения любой из формул I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa и VIIb с дополнительными ограничениями.

Изобретение относится к нематоцидной композиции, включающей соединение любой из формул I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa и VIIb без дополнительных ограничений в концентрации, достаточной для снижения жизнеспособности паразитарной нематоды.

Изобретение также относится к нематоцидной композиции, включающей соединение любой из формул I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa и VIIb с дополнительными ограничениями в концентрации, достаточной для снижения жизнеспособности паразитарной нематоды.

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

используемые в качестве сорастворителей, изопропанол, ацетон, 1,2-пропандиол, н-алкилпирролидоны (например, серия препаратов Agsolex), масло нафтеновой основы (например, aromatic 200) или минеральное масло (например, керосин). В некоторый случаях нематоцидная композиция дополнительно включает другой пестицид (например, нематоцид, инсектицид или фунгицид), такой авермектин (например, ивермектин), милбемицин, имидаклоприд, алдикарб, оксамил, фенамифос, фостиазат, метам-натрий, этридиазол, пентахлорнитробензол $(\Pi X H B)$, флутоланил, металаксил, мефоноксам и фосетил-алюминий. Фунгициды, которые могут применяться, включают, но без ограничения, силтиофам, флудиоксонил, миклобутанил, азоксистробин, хлороталонил, пропиконазол, тебуконазол и пираклостробин. Композиция также гербициды (например, трифлоксисульфурон, включать глифосат, галосульфурон) и другие химические соединения для контроля болезней растений (например, хитозан).

Раскрыта также нематоцидная композиция, включающая аналоги оксазола, оксадиазола или тиадиазола или смеси аналогов, выбранных из группы, включающей 3-фенил-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4оксадиазол, $3-(4-\phi \text{тор}\phi \text{енил})-5-(\text{тио}\phi \text{ен}-2-\text{ил})-1,2,4-\text{оксадиазол},$ 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол, 3-(4хлорфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3-(4-хлор-2метилфенил) -5-(фуран-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол,5-(4-хлор-2метилфенил) -3-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол,3-(4-бром-2метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол, 3-(4-фтор-2метилфенил) -5- (тиофен-2-ил-1, 2, 4-оксадиазол, 3 - (2, 4 - $\mu = \mu + \mu = 0$ дифторфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3-(4-бром-2- Φ торфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1,2,4-оксадиазол, 5- (тиофен-2-ил) -3-(2,4,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол, 3-(2,4-дихлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1, 2, 4-оксадиазол, 3-(4-бром-2-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3-(2-хлор-4-фторфенил) -5-(τ иофен-2-ил) -3-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-1,2,4-оксадиазол, тиадиазол, 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(4-хлорфенил)-5-(3-метилфуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол,5-(4xлор-2-фторфенил)-2-(тиофен-2-ил)оксазол,2-(4-хлор-2- Φ тор Φ енил) -5- (тио Φ ен-2-ил) оксазол, 5- (4-хлор-2- Φ тор Φ енил) -2-

(фуран-2-ил) оксазол, 5-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(фуран-3-3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4ил) оксазол, 5-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(фуран-2-ил)-1,2,4тиадиазол, 3-(4-бром-2-метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4тиадиазол, тиадиазол, 5-(фуран-2-ил)-3-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,4-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4оксадиазол, тиадиазол, 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4тиадиазол, 5-(2,4-дифторфенил)-2-(тиофен-2-ил)оксазол, 5-(2,4дифторфенил) -2-(фуран-2-ил) оксазол, 5-(4-бром-2-фторфенил) <math>-2-(тиофен-2-ил) оксазол, 5-(4-бром-2-фторфенил)-2-(фуран-2ил) оксазол, 3-(2,4-дифторфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол,3-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(4бром-2- ϕ тор ϕ енил) -5- $(\phi$ уран-2-ил) -1,2,4-тиадиазол, 3-(2,4-3-(4-хлор-2дифторфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-тиадиазол, фторфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(4-бром-2- ϕ тор ϕ енил) -5- (тио ϕ ен-2-ил) -1,2,4-тиадиазол, 5- (ϕ уран-2-ил) -3-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(2,4-дихлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(4-бром-2-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-(фуран-2-ил)-1, 2, 4-тиадиазол, 5-(2, 4-дихлорфенил)-2-(тиофен-2ил) оксазол, 3-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-3-ил)-1,2,4-оксадиазол,5-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(фуран-3-ил)оксазол.

В различных вариантах осуществления изобретения композиция дополнительно включает водное поверхностно-активное вещество. поверхностно-активных веществ, которые использоваться, включают Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Physan и Toximul TA 15. В некоторых случаях нематоцидная композиция включает также добавку, повышающую проницаемость (например, циклодекстрин). В некоторых случая нематоцидная композиция включает сорастворитель. Примеры сорастворителей, которые могут использоваться, включают этиллактат, смеси метилсойат/этиллактат (например, Steposol), используемые в качестве сорастворителей, изопропанол, ацетон, 1,2-пропандиол, н-алкилпирролидоны (например, серия препаратов Agsolex), масло

нафтеновой основы (например, aromatic 200) или минеральное масло (например, керосин). В некоторый случаях нематоцидная композиция дополнительно включает другой пестицид (например, нематоцид, инсектицид или фунгицид), такой как авермектин (например, ивермектин), милбемицин, имидаклоприд, алдикарб, фостиазат, метам-натрий, этридиазол, оксамил, фенамифос, пентахлорнитробензол (ПХНБ), флутоланил, металаксил, мефоноксам фосетил-алюминий. Фунгициды, которые могут применяться, без ограничения, силтиофам, включают, но флудиоксонил, азоксистробин, хлороталонил, миклобутанил, пропиконазол, тебуконазол и пираклостробин. Композиция также может включать (например, трифлоксисульфурон, глифосат, гербициды галосульфурон) и другие химические соединения для контроля болезней растений (например, хитозан).

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

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

вводится позвоночному, которое не является человеком. В некоторых случаях нематоцидная композиция вводится человеку. В некоторых случаях нематоцидная композиция изготавливается в форме препарата для смачивания для введения животному, которое не является человеком. В некоторых случаях нематоцидная композиция изготавливается в форме лекарственного препарата для перорального введения. В некоторых случаях нематоцидная композиция изготавливается в форме лекарственного препарата для введения инъекцией. В некоторых случаях нематоцидная композиция изготавливается в форме препарата для местного применения, такого как смачивания, или для применения в накладках (бирках) или ошейниках.

Настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства (например, инфекции), вызванного паразитарной нематодой (например, М. incognita, H. glycines, В. longicaudatus, Н. contortus, А. suum, В. malayi), у субъекта, например, в организме-хозяине растения, животного или человека. Способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa или VIIb. Соединение может доставляться несколькими способами, включая предпосадочный, послепосадочный, или в виде пищевой добавки, пропиткой, внешнего нанесения, в виде пилюли или инъекцией.

В соответствии с еще одним аспектом, предоставлены способы ингибирования паразитарной нематоды (например, M. incognita, H. glycines, B. longicaudatus, H. contortus, A. suum, B. malayi). Такие способы могут включать контактирование нематоды (на любой стадии развития) с соединением, например, соединением формулы I, Ia, Ib, II, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa или VIIb.

В соответствии с еще одним аспектом, предоставлены способы снижения жизнеспособности или плодовитости, замедления роста или развития или ингибирования инвазионной способности нематоды с использованием соединения, например, соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa или VIIb. Такие способы могут включать

контактирование нематоды с конкретным соединением, например, соединением формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa или VIIb; (с) снижения жизнеспособности или инвазионной способности нематодного паразита.

Изобретение также относится к способу снижения жизнеспособности, роста или плодовитости паразитарной нематоды, указанный способ включает воздействие на нематоду соединением формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, Vib, VII, VIIa или VIIb, а также способ защиты растения от нематодной инфекции, указанный способ включает нанесение на растение, почву или на семена растения соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, Vib, VII, VIIa или VIIb.

Изобретение также относится к способу защиты позвоночного (например, птицы или млекопитающего) от нематодной инфекции, указанный способ включает введение позвоночному соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa или VIIb. Птица может представлять собой домашнюю птицу (например, цыпленка, индейку, утку или гуся). Млекопитающее может представлять собой одомашненное животное, например, домашнее животное (например, кошку, собаку, коня или кролика) или домашний скот (например, корову, овцу, свинью, козу, альпаку или ламу), или может представлять собой человека.

Изобретение также относится к способам контроля нематодных паразитов введением соединения, описанного в изобретении. Способы включают введения применение на позвоночных, растениях, семена или почву нематоцидной композиции, включающей:

(а) эффективное количество соединения или смеси соединения любой из формул, описанных в настоящем изобретении, например, одной из следующих формул:

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_9
 R_8
 R_8

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_8
 R_8

Формулы:

Ib

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_9
 R_8
 R_8
 R_9
 R_9

Формулы:

IIb

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_6
 R_8
 R_8
 R_8
 R_9
 R_9
 R_9

Формулы:

IIIa

IIIb

$$R_{3}$$
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{6}
 R_{8}
 R_{8}

Формулы: IVa IVb

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_6
 R_8
 R_8
 R_8
 R_8
 R_9
 R_9

Формулы: Va Vb

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_5
 R_6
 R_8
 R_8
 R_8
 R_9
 R_9
 R_9

Формулы: VIa VIb

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8
 R_8
 R_9
 R_8
 R_8
 R_9
 R_8

Формулы: VIIa VIIb

где

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

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br, CF3; R_3 выбран из водорода, CH3, CF3, F, Cl, Br, OCF3, OCH3, CN, CO;

R₈ выбран из водорода и фтора;

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

В представляет собой C(H), $C(CH_3)$;

Е представляет собой О или S.

В некоторых случаях R_1 и R_5 оба не являются Н.

Композиции также могут включать водное поверхностноактивное вещество. Примеры поверхностно-активных которые могут использоваться, включают Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Physan и Toximul TA 15. В некоторых случаях композиция дополнительно включает нематоцидная добавку, повышающую проницаемость (например, циклодекстрин). В некоторых случая нематоцидная композиция включает сорастворитель. Примеры сорастворителей, которые могут использоваться, этиллактат, смеси метилсойат/этиллактат (например, Steposol), используемые в качестве сорастворителей, изопропанол, 1,2-пропандиол, н-алкилпирролидоны (например, серия препаратов Agsolex), масло нафтеновой основы (например, aromatic 200) или минеральное масло (например, керосин). В некоторый случаях нематоцидная композиция дополнительно включает другой пестицид (например, нематоцид, инсектицид или фунгицид), такой как авермектин (например, ивермектин), милбемицин, имидаклоприд, фенамифос, фостиазат, метам-натрий, алдикарб, оксамил, этридиазол, пентахлорнитробензол $(\Pi X H B)$, флутоланил, металаксил, мефоноксам и фосетил-алюминий. Фунгициды, которые могут применяться, включают, но без ограничения, силтиофам, флудиоксонил, миклобутанил, азоксистробин, хлороталонил, пропиконазол, тебуконазол и пираклостробин. Композиция также может включать гербициды (например, трифлоксисульфурон, глифосат, галосульфурон) и другие химические соединения для контроля болезней растений (например, хитозан).

Отличительным признаком настоящего изобретения является способ контроля нежелательных нематод, включающий введение в организм позвоночных, в растения, семена или почву нематоцидной композиции, включающей эффективное количество соединения, выбранного из группы, включающей 3-фенил-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4оксадиазол, $3-(4-\phi \text{тор}\phi \text{енил})-5-(\text{тио}\phi \text{ен}-2-\text{ил})-1,2,4-\text{оксадиазол},$ 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол, 3-(4хлорфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3-(4-хлор-2метилфенил) -5-(фуран-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол,5-(4-хлор-2метилфенил) -3- (фуран-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3-(4-бром-2метилфенил) -5 - (фуран-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3-(4-фтор-2метилфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3 - (2, 4 -3-(4-бром-2дифторфенил) -5 - (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол,фторфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 5- (тиофен-2-ил) -3-(2,4,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол, 3-(2,4-дихлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1, 2, 4-оксадиазол, 3-(4-бром-2-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3-(2-хлор-4-фторфенил) -5-(тиофен-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 3-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1, 2, 4тиадиазол, 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1, 2, 4-тиадиазол, 3-(4-хлорфенил)-5-(3-метилфуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол, 5-(4хлор-2-фторфенил) -2-(тиофен-2-ил) оксазол, 2-(4-хлор-2- Φ тор Φ енил) -5- (тио Φ ен-2-ил) оксазол, 5- (4-хлор-2- Φ тор Φ енил) -2-5-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(фуран-3-(фуран-2-ил)оксазол,

3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4ил)оксазол, 5-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(фуран-2-ил)-1,2,4тиадиазол, 3-(4-бром-2-метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4тиадиазол, тиадиазол, 5-(фуран-2-ил)-3-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,4-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4оксадиазол, 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4тиадиазол, тиадиазол, 5-(2,4-дифторфенил)-2-(тиофен-2-ил) оксазол, <math>5-(2,4дифторфенил) -2 - (фуран - 2 - ил) оксазол, 5 - (4 - бром - 2 - фторфенил) -2 -(тиофен-2-ил)оксазол, 5-(4-бром-2-фторфенил)-2-(фуран-2ил) оксазол, 3-(2,4-дифторфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол,3-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(4бром-2-фторфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(2,4дифторфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-тиадиазол, 3- (4-хлор-2фторфенил) -5- (тиофен-2-ил) -1, 2, 4-тиадиазол, 3 - (4 - 6pom - 2 - ϕ тор ϕ енил) -5- (тио ϕ ен-2-ил) -1,2,4-тиадиазол, 5- (ϕ уран-2-ил) -3-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(2,4-дихлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 3-(4-бром-2-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил) -1, 2, 4-тиадиазол, 3-(2, 6-дихлорпиридин-3-ил) -5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол, 5-(2,4-дихлорфенил)-2-(тиофен-2ил) оксазол, 3-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-3-ил)-1, 2, 4-оксадиазол,5-(4-хлор-2-метилфенил)-2-(фуран-3-ил)оксазол.

Отличительным признаком настоящего изобретения также является способ контроля нежелательных нематод, включающий организм позвоночных нематоцидной композиции, введение в включающей эффективное количество соединения, выбранного из группы, включающей 5-(4-бромфенил)-2-(тиофен-2-ил)оксазол, 2- $(2-\phi \text{тор} \phi \text{енил}) - 5 - (\phi \text{уран} - 2 - \text{ил}) \text{ оксазол}, \qquad 5 - (\text{изоксазол} - 5 - \text{ил}) - 3 - (4 - 6)$ (трифторметокси) фенил) -1, 2, 4-оксадиазол, 2-фенил-5-п-толил-1, 3, 4-оксадиазол, 5-(4-фторфенил)-2-(тиофен-2-ил) оксазол, (фуран-2-ил)-3-п-толил-1, 2, 4-оксадиазол, 2-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-2-ил) оксазол, 2-(3-метоксифенил) -5-фенил-1,3,4оксадиазол, 5-(4-бромфенил)-2-(фуран-2-ил) оксазол,хлорфенил) -2- (тиофен-3-ил) оксазол, 2-(фуран-2-ил)-5- Φ енилоксазол, 5-(4-хлор Φ енил)-2-(Φ уран-2-ил) оксазол, 5-(Φ уран-2-ил) -3- (4-йодфенил) -1, 2, 4-оксадиазол, 5-(фуран-2-ил)-3-(oкcason-2-ил)-1,2,4-oкcaдиason, 5-(4-пропилфенил)-3-(тиофен-2ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 2-(4-бромфенил) -5-(тиофен-2-ил) оксазол, 3-(4-бромфенил) -5-(фуран-2-ил) -1, 2, 4-оксадиазол, 2-(3-хлорфенил) -5-(тиофен-2-ил) оксазол.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа композиция дополнительно включает водное поверхностно-активное вещество. Примеры поверхностно-активных веществ, которые могут использоваться, включают Span 20, Span 40, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Triton X 100, Makon 10, Igepal CO 630, Brij 35, Brij 97, Tergitol TMN 6, Dowfax 3B2, Physan и Toximul TA 15. В некоторых случаях нематоцидная композиция дополнительно включает добавку, повышающую проницаемость (например, циклодекстрин). В некоторых случая нематоцидная композиция включает сорастворитель. Примеры сорастворителей, которые могут использоваться, включают этиллактат, смеси метилсойат/этиллактат (например, Steposol), используемые в качестве сорастворителей, изопропанол, ацетон, 1,2-пропандиол, н-алкилпирролидоны (например, серия препаратов Agsolex), масло нафтеновой основы (например, aromatic 200) или минеральное масло (например, керосин). В некоторый случаях нематоцидная композиция дополнительно включает другой пестицид (например, нематоцид, инсектицид или фунгицид), такой авермектин (например, ивермектин), милбемицин, имидаклоприд, фенамифос, фостиазат, метам-натрий, алдикарб, оксамил, этридиазол, пентахлорнитробензол (ПХНБ), флутоланил, металаксил, мефоноксам и фосетил-алюминий. Фунгициды, которые могут применяться, включают, но без ограничения, силтиофам, миклобутанил, азоксистробин, хлороталонил, флудиоксонил, пропиконазол, тебуконазол и пираклостробин. Композиция также төжом включать гербициды (например, трифлоксисульфурон, глифосат, галосульфурон) и другие химические соединения для контроля болезней (например, хитозан); нематода заражает растения, и нематоцидная композиция наносится на почву или на растения; нематоцидная композиция наносится на почву перед посадкой; нематоцидная композиция наносится на почву после посадки; нематоцидная композиция наносится на почву использованием капельной системы; нематоцидная композиция

наносится в почву с использованием системы пропитывания раствором (насыщения раствором); нематоцидная композиция наносится на корни растений; пестицидная композиция наносится на семена; нематоцидная композиция наносится на листву растений; нематода инфицирует позвоночное; нематоцидная композиция вводится птице или млекопитающему, которое не является человеком; нематоцидная композиция вводится человеку; нематоцидная композиция изготавливается в форме препарата для капельного введения животному, которое не является человеком; нематоцидная композиция изготавливается в форме лекарственного препарата для перорального введения; нематоцидная композиция изготавливается в форме лекарственного препарата, который может вводиться инъекцией.

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

Настоящее изобретение относится также к нематоцидному корму для позвоночного, которое не является человеком, включающему:

- (а) корм; и
- (b) нематоцидную композицию, включая нематоцидную композицию, описанную в настоящем изобретении.

В некоторых случаях корм выбран из группы, включающей сою, пшеницу, кукурузу, сорго, просо, люцерну, клевер и рожь.

Изобретение также относится к кормам, которые дополнены одним или несколькими соединениями, описанными в настоящем изобретении.

Нематоцидный корм для позвоночного, которое не является человеком, может включать: (а) корм для животного; (b) эффективное количество нематоцидного соединения или смесей соединений любой из формул, представленных в описании, например, одной из формул, представленных ниже:

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_5
 R_7
 R_8
 R_8
 R_9
 R_9
 R_9
 R_9

Формулы: Ia Ib

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_6
 R_8
 R_8
 R_8
 R_8
 R_9
 R_8
 R_9
 R_8

Формулы: Па Пь

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_6
 R_8
 R_8
 R_8
 R_8

Формулы: IIIa IIIb

IVb

Vb

$$R_{2}$$
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{9}
 R_{8}
 R_{9}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_6
 R_8
 R_8
 R_8

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_1
 R_5
 R_6
 R_8
 R_8
 R_9
 R_9
 R_9
 R_9

$$R_{3}$$
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{8}
 R_{8}
 R_{8}
 R_{1}
 R_{8}
 R_{8}
 R_{8}
 R_{9}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{6}
 R_{8}

Формулы: VIIa VIIb

где

 R_1 и R_5 независимо выбраны из водорода, CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 :

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br, CF3; R_3 выбран из водорода, CH3, CF3, F, Cl, Br, OCF3, OCH3, CN, CO;

R₈ выбран из водорода и фтора;

 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH₃, OCF₃;

В представляет собой C(H), $C(CH_3)$;

Е представляет собой О или S.

В некоторых случаях оба R_1 и R_5 не являются $H_{\scriptscriptstyle{\bullet}}$

Корм может быть выбран из группы, включающей сою, пшеницу, кукурузу, сорго, просо, люцерну, клевер и рожь.

Термин средство с «антигельминтной или противоглистной когда используется в настоящем описании, активностью», средству, которое при тестировании относится K обладает измеримой способностью поражать нематоды, вызывает фертильности или стерильность нематоды таким образом, приводит к менее жизнеспособному потомству или к отсутствию потомства, ставит под угрозу способность нематоды заражать организм-хозяин или репродуцировать в организме-хозяине препятствует росту или развитию нематоды. Средство может также репеллентные свойства в отношении нематод. проявлять испытании средство объединяется с нематодами, например, в лунке микротитровального планшета, в жидкой или твердой среде или в

почве, содержащей указанное средство. На указанную помещаются нематоды определенных стадий развития. Количественно определяют время выживания, жизнеспособность потоства и/или перемещение нематод. Средство С «антигельминтной или противоглистной активностью» может, например, снижать выживания взрослых нематод относительно необработанных взрослых особей аналогичной стадии развития, например, примерно на 20%, 40%, 60%, 80% или более. Альтернативно, средство противоглистной «антигельминтной ИЛИ активностью» может вызывать у нематод прекращение воспроизводства, регенерации и/или продуцирования жизнеспособного потомства, например, примерно на 20%, 40%, 60%, 80% или более. Эффект может проявляться сразу или на последующих поколениях.

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

Термин «алкил», когда используется в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалам с прямой и разветвленной цепью, содержащим до десяти атомов углерода. Типичные С1-10 группы включают метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, втор-бутильную, третбутильную, 3-пентильную, гексильную и октильную группы, которые могут быть необязательно замещенными.

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

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

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

Термин «алкилтиогруппы» относится к группам, которые содержат атом серы, замещенный одной из С1-10 алкильных групп, указанных выше, которые могут быть необязательно замещенными. Они также включают сульфоксиды и сульфоны таких алкилтиогрупп.

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

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

Обычные арильные группы включают С6-14 арил, предпочтительно С6-10 арил. Типичные С6-14 арильные группы включают фенильную, нафтильную, фенантренильную, антраценильную, инденильную, азуленильную, бифенильную, бифенильную и флуоренильную группы.

Циклоалкильные группы представляют собой С3-8 циклоалкил. Типичные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин «арилалкил», когда используется в настоящем описании, относится к любой из упомянутых выше C1-10 алкильных групп, замещенной любой из упомянутых выше C6-14 арильных групп. Предпочтиельно, арилалкильная группа представляет собой бензил, фенэтил или нафтилметил.

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

Термин «арилалкинил», когда используется в настоящем

описании, относится к любой из упомянутых выше C2-10 алкинильных групп, замещенной любой из упомянутых выше C6-14 арильных групп.

Термин «арилокси», когда используется в настоящем описании, означает атом кислорода, замещенный одной из упомянутых выше C6-14 арильных групп, которые могут быть необязательно замещенными. Обычные арилоксигруппы включают фенокси и 4-метилфенокси.

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

Примеры галогеналкильных групп включают C1-10 алкильные группы, замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов фтора, хлора, брома или йода, например, фторметильную, дифторметильную, трифторметильную, пентафторэтильную, 1,1-дифторэтильную, хлорметильную, хлорфторметильную и трихлорметильную группы.

Термин «ациламино (ациламидо) группы» включает любой C1-6 ацил (алканоил), присоединенный к атому азота аминогруппы, например, ацетамидо, хлорацетамидо, пропионамидо, бутаноиламидо, пентаноиламидо и гексаноиламидо, а также арилзамещенные C1-6 ациламиногруппы, например, бензоиламидо и пентафторбензоиламидо.

Термин «ацилоксигруппа» относится к любому С1-6 ацилу (алканоилу), присоединенному к окси(-0-)группе, например, фтормилокси, ацетокси, пропионоилокси, бутаноилокси, пентаноилокси и гексаноилокси.

Термин «гетероцикл», когда используется в настоящем описании, означает насыщенную или частично насыщенную 3-7-членную моноциклическую или 7-10-членную бициклическую систему, которая состоит из атомов углерода и включает от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей атомы О, N и S, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными, атом азота может быть

необязательно кватернизованным, указанные группы включают любую бициклическую группу, в которой любой из указанных гетероциклов конденсирован с бензольным кольцом, и гетероцикл может быть замещенным по атому углерода или атому азота, если полученное соединение является стабильным.

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

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

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

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

Термин «гетероарилалкокси», когда используется в настоящем описании, означает любую из упомянутых выше C1-10 алкоксигрупп, замещенную любой из упомянутых выше гетероарильных групп, которая может быть необязательно замещенной.

Добавка, повышающая проницаемость, обычно представляет собой добавку, которая способствует действию активных соединений согласно изобретению.

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

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

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

ОПИСАНИЯ ЧЕРТЕЖЕЙ

 Φ игура 1: Галлообразование на корнях растений без химической обработки (осеннее испытание).

Фигура 2: Типичное галлообразование, наблюдаемое у растений, обработанных соединением 4776 в дозе 2 кг/га (осеннее испытание).

Фигура 3: Типичное галлообразование у растений, обработанных соединением 4559 в дозе 2 кг/га (осеннее испытание).

Фигура 4: Типичное галлообразование у растений, обработанных коммерческим нематоцидом оксамилом в дозе $2\ \text{кг/гa}$ (осеннее испытание).

Фигура 5: Галлообразование, наблюдаемое у растений без химической обработки (летнее испытание).

Фигура 6: Типичное галлообразование, наблюдаемое у растений, обработанных соединением 5823 в дозе 4 кг/га (летнее испытание).

Фигура 7: Типичное галлообразование, наблюдаемое у растений, обработанных соединением 5938 в дозе 4 кг/га (летнее испытание).

ПОЛРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

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

Соединения, обладающие нематоцидной активностью, можно наносить на растения экзогенно, например, опрыскиванием. Данные соединения также могут применяться в качестве покрытия семян. Соединения могут наноситься на растения или вноситься окружающую среду растений, которые нуждаются в нематод, или вводиться животным или в корм животных, которые нуждаются в контроле паразитарных нематод. Композиции могут применяться, например, способом пропитывания или капельным способом. При капельном применении соединения могут наноситься непосредственно на основания растений или на почву, находящуюся в непосредственной близости от растений. Соединение может применяться через имеющие место системы капельного орошения. Эта методика особенно применима для хлопчатника, земляники, картофеля, овощей томатов, И декоративных растений. Альтернативно, может использоваться применение системы пропитки (насыщения раствором нематоцида), когда достаточное количество нематоцидной композиции применяется таким образом, что она дренирует в корневую область растений. Методика дренирования

может использоваться для различных культур и дерновых трав. Методика дренирования может использоваться для обработки животных. Предпочтительно, нематоцидные композиции вводятся перорально для способствования активности в отношении внутренних паразитарных нематод. Нематоцидные композиции в некоторых случаях могут также вводиться в организм животного-хозяина инъекцией или способами местного применения.

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

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

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

Упомянутые выше нематоцидные композиции могут применяться для лечения болезней или инфекций, вызванных, например (но без ограничения), нематодами следующих родов: Anguina, Ditylenchus, Tylenchorhynchus, Pratylenchus, Radopholus, Hirschmanniella, Nacobbus, Hoplolaimus, Scutellonema, Rotylenchus, Helicotylenchus, Rotylenchulus, Belonolaimus, Heterodera, другие гетеродериды, Meloidogyne, Criconemoides,

Hemicycliophora, Paratylenchus, Tylenchulus, Aphelenchoides, Bursaphelenchus, Rhadinaphelenchus, Longidorus, Xiphinema, Trichodorus и Paratrichodorus, Dirofiliaria, Onchocerca, Brugia, Acanthocheilonema, Aelurostrongylus, Anchlostoma, Angiostrongylus, Ascaris, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Crenosoma, Dictyocaulus, Dioctophyme, Dipetalonema, Dracunculus, Enterobius, Filaroides, Haemonchus, Lagochilascaris, Loa, Manseonella, Muellerius, Necator, Nematodirus, Oesophagostomum, Ostertagia, Parafilaria, Parascaris, Physaloptera, Protostrongylus, Setaria, Spirocerca, Stephanogilaria, Strongyloides, Strongylus, Thelazia, Toxascaris, Toxocara, Trichinella, Trichostrongylus, Trichuris, Uncinaria и Wuchereria. Особенно предпочтительными являются нематоды включающие Dirofilaria, Onchocerca, Brugia, Acanthocheilonema, Dipetalonema, Loa, Mansonella, Parafilaria, Setaria, Stephanofilaria и Wucheria, Pratylenchus, Heterodera, Meloidogyne, Paratylehus. Еще более предпочтительными видами нематод являются Ancylostoma caninum, Haemonchus contortus, Tńchinella spiralis, Trichurs muris, Dirofilaria immitis, Dirofilaria tenuis, Dirofilaria repens, Dirofilari ursi, Ascaris suum, Toxocara canis, Toxocara cati, Strongyloides ratti, Parastrongyloides trichosuri, Heterodera glycines, Globodera pallida, Meloidogyne javanica, Meloidogyne incognita и Meloidogyne arenaria, Radopholus similis, Longidorus elongatus, Meloidogyne hapla и Pratylenchus penetrans.

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

ПРИМЕРЫ

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

Общее описание:

Испытываемое соединение растворяют в ацетоновом растворе и добавляют в воду. Пророщенные семена огурца помещают в пробирку

с сухим песком и сразу после этого добавляют раствор химического соединения в воде. Спустя двадцать четыре часа в пробирку добавляют яйца $Meloidogyne\ incognita$ и через 10-12 дней обследуют корни растения для количественной оценки нематодного галообразования.

Методика:

Семена огурца проращивают в течение 3 дней во влажных бумажных полотенцах. Подходящая рассада должна иметь ростки длиной от 3 до 4 см и начинающие формироваться боковые корни. Исходные растворы химических соединений приготавливают в смеси ацетона и Triton X100 (412 миллиграмма в 500 мл), конечная концентрация соединения составляет 5 мг/мл. После исходный раствор химического соединения вносят в смесь 10 мл деионизированной воды И 10 ΜЛ Triton Х100 и тшательно смешивают. Испытание каждого соединения проводят трижды. каждую пробирку добавляют десять мл сухого песка. На данном этапе визуально определяют растворимость химического соединения и записывают либо в м.д. (осадки в виде крупных частиц), либо определяют как мутность (осадки в виде мелкодисперсных частиц). пробирку Рассаду высаживают, переворачивая И располагая проросток таким образом, чтобы семядоли находились точно над песком и затем снова переворачивают, чтобы закрыть первичные корешки песком. В каждую пробирку добавляют 3,3 мл смеси вода/химическое соединение и пробирки помещают на штативы под флуорисцентного излучения. Через два дня посадки пробирки инокулируют 500 яцами червя M. Incognita, добавляя их в каждую пробирку в 50 мкл деионизированной или Затем пробирки выдерживают под источниками ключевой воды. флуорисцентного света при комнатной температуре и смачивают 1 мл деионизированной воды по необходимости, обычно дважды в течение испытания. Сбор растений огурца проводят через 10 - 12 дней после инокулирования, смывая песок с корней. Определение размера корневых галлов И визуальное определение фитотоксичности проводят с использованием следующих шкал: Шкала количественной оценки размера галлов (галл: % массы корневых галлов): 0 = 0-5%; 1 = 6-20%; 2 = 21-50%; и 3 = 51-100%. Затем вычисляют среднее значение размера корневых галлов трех опытов: зеленая – 0,33 (галлы отсутствуют); желтая = 0,67-1,33 (умеренное галлообразование); оранжевая = 1,67-2,33 (среднее галлообразование); красная = 2,67-3,00 (значительное галлообразование). Устанавливают также шкалу визуально выявляемой фитотоксичности (vis. tox.; визуальное снижение массы корней по сравнению с контролем): rs1 = умеренное замедление развития корней; rs2 = среднее замедление развития корней.

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

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

4775	F S	0
4776	Br	0
4948	Br S N N N	0
4971	F ₃ C S N N N N	0.67
5006	S S	0
5012	CI N N N	0.67
5082	CI ON N N N N N N N N N N N N N N N N N N	1.67
5090	S S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	1.67
5132	F ₃ C N N N N	1.33

5181	F ₃ C N	0.33
5212	F ₃ C N O	1
5213	F ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0.33
5292		0.67
5297	N S S	0.33
5456		0.67
5467	Br N	0
5468	s N	1
5475	Br S	1.33

5478	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0
5479	F N S	0
5499	CI	0
5523	CI	0
5527	CI	0.67
5556		0.33
5586		0.67
5587	Br	0
5618	F	1.33

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

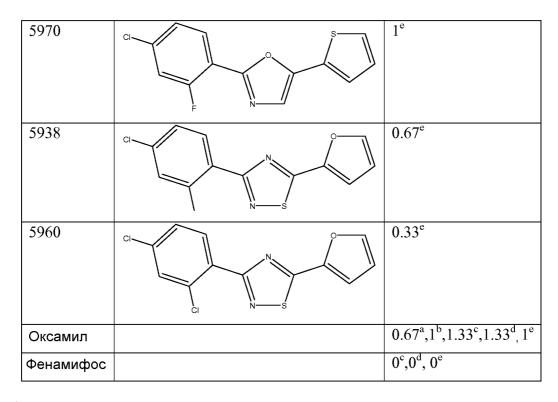
Множество единственных замещений на или в шестичленном ароматическом цикле (например, на пиридине или пиразине вместо фенила) фенил-2-фуран- или фенил-2-тиофеноксадиазолов и оксазолов может сочетаться с высокой нематоцидной активностью. Примеры предпочтительных единственных замещений включают галогены,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

Таблица 1В

Примеры аналогов тиадиазола, оксадиазола и оксазола, обладающих нематоцидной активностью с эффективностью, сравнимой с эффективностью коммерческих стандартных нематоцидов

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

5523	CI	1 ^a , 1.33 ^b
5527	CI NO S	1.67 ^a , 1 ^b
5823	CI NO O	1.67 ^a , 0.33 ^b , 0.33 ^e
5825	Br N O	0 ^a , 0.33 ^b
5383		1.33 ^a
5864	CI	1 ^a
5882	CI N N O	0.67 ^a
5969	CI	1 ^e
5915	CI	0.33 ^e



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

фенил-2-фуран- и фенил-2-тиофеноксадиазолы, Некоторые оксазолы и тиадиазолы обладают нематоцидной эффективностью, эквивалентной эффективности коммерческого карбаматного эффективности коммерческого нематоцида оксамила И фосфорорганического нематоцида фенамифоса. Оксамил и фенамифос являются высокотоксичными соединениями, классифицированными как соединения С ТОКСИЧНОСТЬЮ Класса I в соответствии С классификацией Агентства по защите окружающей среды США. Заслуживает внимания и тот факт, что некоторые производные, содержащие множество заместителей, обладают, главным образом, нематоцидной активностью.

Таблица 1C Нематоцидная активность 3-фуран- и 3-тиофен-аналогов

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

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

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

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

	-	Оценки	Оценки		
Название	Производное	галлообразования при испытании в концентрации 8 м.д.*	галлообразования при испытании в концентрации 1 м.д.*		
5725		1.33°	3ª		
	HN—N				
5735		O ^a	2ª		
5738		O ^a	1.33 ^a		
5741		O ^a	1ª		
4776	Br S	O ^a	O ^a		
1822	S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	O ^a	1.33 ^a		
5663	Br N	0ь	1.67 ^b		
1787	N S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	1.67 ^b	3 ^b		
5645		0 ⁶	2 ^b		
Оксамил			1.33 ^a , 1 ^b		

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

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

Пример 2: Общие методики тепличных испытаний

Посадка и выращивание сои

Семена сои высаживают в 100% песок в пластиковые горшки площадью два квадратный дюйма $(0,0013~\text{M}^2)$. Химическую обработку выполняют в начале формирования первого трехлистника, то есть примерно через 10-12 дней после посадки. По меньшей мере, через четыре часа после применения химической обработки вносят яйца соевой нематоды (soybean cyst nematode – SCN) и через 28 дней после инокуляции опытные растения собирают.

Посадка и выращивание огурцов

Семена огурца высаживают в смесь почвы и песка в пластиковые горшки площадью два квадратных дюйма $(0,0013~\text{M}^2)$. Когда семядоли полностью раскрываются и как только начинает формироваться первый лист, обычно через 7 дней после посадки, на 7 день проводят химическую обработку. Спустя неделю относительно 0 дня проводят химическую обработку. Обработку каждого растения проводят отдельно. В это время растения находятся на стадии развития 1-2 листьев. По меньшей мере, через четыре часа после химической обработки горшки инокулируют яйцами яванской галловой нематоды (root knot nematode – RKN). Оценку галлообразования растений проводят через 14 дней после инокуляции яйцами нематоды.

Химический препарат и применение

Доза в один миллиграмм химического соединения на четыре горшка равна дозе в один килограмм химического соединения на гектар. В стандартном опыте каждое испытание проводят четыре раза. Для доз свыше 2 мг/га заданное количество химического соединения взвешивают в пузырьке объемом 30 мл (например: доза 8 кг/га = 8 мг химического соединения в пузырьке объемом 30 мл). Химическое соединение растворяют в 2 мл подходящего растворителя, обычно ацетона. Для доз менее 2 кг/га 2 миллиграмма химического соединения взвешивают в пузырьке и

растворяют в 2 мл растворителя. Затем подходящее количество химического концентрата с помощью пипетки переносят в отдельный пузырек объемом 30 мл и добавляют подходящее количество растворителя для получения объема 2 мл (например, 0,5 кг/га = 0,5 мл концентрата + 1,5 мл растворителя). Затем объем каждого концентрата доводят до 20 миллилитров с использованием 0,05% раствора поверхностно-активного соединения Triton X 100.

Применение химической обработки нематод

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

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

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

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

5181		100 ^a			
3101		100			
	F ₃ C N N				
5292		92ª			
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\				
4417	\$	-			
		94 ^b			
1775					
4775	s s	- b			
		95 ^b			
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\				
5823				_	-
				_	_
	\			- cod	- 20d
	_			69 ^d	38 ^d
5915	CI			-	-
				-	-
				-	-
	۴			74 ^d	44 ^d
5938				_	-
				_	_
				_	_
	\ \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\			89 ^d	60 ^d
5020					
5939	Br N			-	-
				-	-
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\			-	-
				88 ^d	64 ^d
Фенамифос			98ª	-	-
			98 ^b	_	_
			94°	_	_
				26 ^d	5 ^d
]

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

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

Таблица 2B Тепличные испытания в отношении RKN на растениях огурца

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

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

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

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

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

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

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

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

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

сосчитать с помощью оптического микроскопа. Нематоды, пораженные или иммобилизованные испытываемыми соединениями, не способны мигрировать в резервуар.

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

Название	Аналог	2	4	10	Другие
пазвание	MailOI.	кг/га	кг/га	кг/га	другие
4417		24	13	7	
4559	CI N N N	39	47	33	
4775	F S	15	7	4	
4776	Br S	16	19	20	
Положительный #					20
Отрицательный #					65
Вода					62

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

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

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

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

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

400 мкл аликвоту исходного бактериального раствора (в М9 буфере с ампициллином и нистатином) добавляют в каждую лунку экспериментального микропланшета. В лунки добавляют нематоды, экспериментальный микропланшет помещают на роторный шейкер и выдерживают при $20\,^{\circ}$ С. Обследование и подсчет нематод проводят через 4 часа, 24 часа, 48 часов и 72 часа.

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

Таблица 4 Нематоцидная активность аналогов оксадиазола и оксазола в отношении $C.\ Elegans$ в трехдневном испытании.

	_	L1	L1	L1	L4	L4	L4
Название	Производное	1D	2D	3D	1D	2D*	3D*
		*	*	*	*		
5820	Br N S N O	0.4	0.4	0.4	no	(25F1)	(6.3F1)
5821	Br N O	0.4	0.4	0.4	no	(0.4F1)	(0.4F1)
5822	CI	1.6	0.4	0.4	no	1.6	(1.6F1)
5823	CI	0.4	0.4	0.4	1.6	0.4	(0.4F1)
5824	Br N N S	1.6	0.4	0.4	no	no	(1.6F1)

5825	Br N	0.4	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5826	S S	6.3	1.6	1.6	6.3	6.3	(6.3F1
5827	S S	6.3	1.6	1.6	25	6.3	(6.3F1)
5828	CI N	1.6	1.6	1.6	no	no	no
5845	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	no	1.6	0.4	no	25	(25F1)
5846	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	1.6	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5847	F N O	no	0.4	0.4	no	1.6	(1.6F1)
5848	Br N S	1.6	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5849	F N O	6.3	0.4	1.6	no	(6.3F1	(6.3F1

5850	Br N O	1.6	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5860	CI NO S	1.6	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5861	CI NO O	0.4	0.4	0.4	1.6	1.6	(1.6F1)
5905	CI	0.4	0.4	0.4	ND	ND	ND
5906	CI	0.4	0.4	0.4	ND	ND	ND
5938	CI	1.6	1.6	1.6	ND	ND	ND
5939	Br N S	0.4	0.4	0.4	ND	ND	ND
5915	CI	0.4	0.4	0.4	ND	ND	ND

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

Свободноживущая нематода С. elegans значительно отличается генетически от тиленхоидных (tylenchid) паразитов, таких как нематода корневая галловая нематода. И нематоцидная активность XNTC оксазолов, оксадиазолов тиадиазолов в отношении Ll личинок и L4 личинок C. elegans дополнительно подтверждает, что соединения данного химического ТОВПВПОПП активность широкого спектра действия в класса отношении нематод различных видов и стадий развития.

Пример 5: Определение острой токсичности в опыте на мышах

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

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

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

Получают результаты для следующих соединений:

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

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

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

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

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

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

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

Пример 6: Методики расширенных тепличных испытаний

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

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

дополнительно снижающему активность.

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

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

Исходный раствор для каждого соединения приготавливают, используя 4 мг соединения в 4 мл ацетона. Почва представляет собой смесь, полученная внесением 80 мл полевой почвы и 320 мл песка в пластиковый пакет и тщательным перемешиванием. Препарат для обработки получают добавлением 2,13 мл (доза 8 кг/га), 1,06 мл (доза 4 кг/га) или 0,53 мл (доза 2 кг/га) в пузырек и доведением общего объема до 10 мл добавлением 0,05% Triton Х100. Затем обрабатывают почву добавлением всего объема 10 мл к Обработанную смеси В пакете. почву тщательно перемешивают в герметично закрытом пакете для равномерного распределения соединения. Приблизительно 95 мл используют для заполнения каждого горшка площадью два квадратных дюйма (0,013 ${\tt M}^2$) доверха, почву немного уплотняют и разравнивают. Для каждого соединения и для контрольных обработок подготавливают таким образом 4 горшка. Все горшки увлажняют до влажного

состояния, таким образом, чтобы вода не вытекала через отверстие в дне горшка.

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

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

Название	Аналог	Доза 8	Доза 4
IIasbaline	THICHO!	кг/кг*	кг/га
1822	S S	99	99
5213	F ₃ C S N O	98	85
Фенамифос		100	96

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

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

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

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

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

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

^{*}Данные показывают процент контроля (то есть снижение галлообразование) относительно необработанных растений.

Пример 7: Осенние полевые испытания для определения нематоцидной активности

Определение места проведения испытания

Место испытания находится по направлению 3511 Highway F в New Melle, MO, Saint Charles county. Почва представляет собой природную степную/пастбищную пылевато-глинисто-суглинистую почву. Лунки глубиной 18 дюймов (45,72 см) выкапывают с использованием погрузочной машины Bobcat 763 с опорными полозьями и 12-дюймовым (30,48 см) шнеком. Общий объем каждой лунки составляет приблизительно 1,2 кубических фута (0,034 кубических метра). Шесть кубических ярдов (4,59 кубических метра) верхнего слоя почвы и 9 тонн речного песка закупают в Dardenne Farms Topsoil. Смешивают 4 объема песка и 1 объем почвы с использованием бетономешалки объемом 9 кубических футов (0,25 кубических метра), присоединенной прицом. Лунки заполняют и затем снова досыпают через 5 дней поэже после оседания.

Состав смеси: песок 92,5%, пыль 2,5%, глина 5%. Органическое вещество составляет 0,2%, и значение pH равно 6,8.

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

Обработка и инокуляция

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

Полная схема рандомизированных блоков \leftarrow N

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

Дозы выражают в кг активного ингредиента на гектар и мг на делянку из расчета на площадь поверхности выкопанных и заполненных лунок (0,000008559 га). Препараты DC соединений приготавливают непосредственно перед применением следующим образом: 1) количество, необходимое для всех шести повторных обработок, растворяют в 300 мл ацетона; 2) для каждой делянки 50 мл полученного раствора добавляют в калиброванный цилиндр, содержащий 2 мл 12,5% Triton X100, и общий объем раствора доводят до 500 мл, добавляя водопроводную воду. Полученная смесь представляет собой смесь, которая используется в

стандартных тепличных испытаниях (10% ацетона, 0,05% Triton X 100). Растворы оксамила приготавливают из Vydate 2L аналогичным образом. 500 мл полученного раствора помещают в лейку и весь объем равномерно разбрызгивают над поверхностью делянки. Никакого поверхностного стока не наблюдается, а если лужица и образуется, она быстро исчезает. Конечный объем орошения составляет 0,58 мл/см², в сравнении с 0,2 мл/см², используемум в теплице, однако микроделянки намного глубже, так что объем орошения, нанесенный на единицу объема обработанной почвы, приблизительно является таким же.

Таблица 7A Спецификация обработки соединениями

Название	Аналог	Полевая доза*	Количество*
4417	S N	2	17
4776	Br	2	17
4559	CI	2	17
Оксамил		5	43
OKCAMMIJI		2	17
NT			
NI			

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

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

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

Яйца нематоды Meloidogyne incognita собирают в течение двух недель и хранят при температуре приблизительно 5° С до тех

пор, пока они не потребуются. Из исходного объема, содержащего 5,6 миллионов червеобразующих яиц, получают 620 мл раствора с концентрацией 9000/мл. Через один день после обработки делают две лунки в каждой делянке на расстоянии примерно 7 см и на равном удалении от растений тыквы. Пять мл суспензии яиц пипеткой переносят в каждую лунку, которую затем закрывают и делянку слегка смачивают. Всего в каждую делянку добавляют 90000 червеобразующих яиц.

Первые наблюдения

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

Таблица 7B Оценка корней

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

^{*}Данные с буквенными обозначениями обычно не значительно

различаются при P=0,1 при использовании критерия Стьюдента T. TW28 = масса надземной части растения через 28 дней после обработки

RG28 = % корневого галлообразования через 28 дней после обработки

RW28 = масса корней через 28 дней после обработки

RG43 = % галлообразования через 43 дня после обработки

RW43 = масса корней через 43 дня после обработки

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

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

Оксамил5 и Оксамил2 представляют собой оксамил, примененный в дозе 5 кг а.и./га и 2 кг а.и./га, соответственно.

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

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

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

Таким образом, все три соединения обеспечивают

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^{*}Данные показывают процент контроля (т.е. снижение галлообразования) по сравнению с необработанными растениями. #Положительный контроль абамектина при 10 мг а.и./грамм семян.

Таблица 9B Активность в отношении соевой нематоды при обработке семян сои

Название	Аналог	15 мг*	0,375 MT*
5527	CI	71ª	43ª
5479	F N S	88ª 83b	67ª 69 ^b

1822		70ª	58ª
5847	F N O	80b	- 66 ^b
5878	E S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	- 77 ⁶	- 43 ^b
5953	CI N S	- 77 ^b	- 44 ^b
Оксамил		_	-
		71 ^b	4 ^b
Тиодикарб		-23ª	6ª
Абамектин		-24ª	-14ª

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

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

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

Предыдущие исследования показали, что индуцирование проапоптической каспас-3-протеазы через расщепление специфических флуорогенных субстратов является надежным методом количественного измерения индукции апоптоза, и некоторые хлор-

и бром-замещенные тиофен- и фураноксадиазолы были идентифицированы после высокопроизводительного скрининга каспас-3 индуцирования в клетках млекопитающих (Zhang H.Z., Kasibhatla S., Kuemmerle J., Kemnitzer W., Ollis-Mason K, Qiu L, Crogan-Grundy C., Tseng B., Drewe J., Cai S.X. Discovery и structure-activity relationship of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers и potential anticancer agents. J. Med. Chem. 2005 48(16):5215-23).

того, способны Для оценки ли соединения согласно индуцировать изобретению указанных классов количественно определяют каспас-3-активность после выдерживания соединения в гепатоме крысы, производимой H4IIE клетками, с каспас-субстрата (DEVD, Asp-Glu-Val-Asp), использованием флуоресцентной молекулой 7-амино-4-метилкумарина (АМС). Каспас-3 расщепляет тетрапептид между D и AMC, высвобождая таким образом флуорогенный зеленый АМС. После выдерживая экспериментального образца с клетками в 96-луночных микропланшетах среду аспирируют из планшетов и в каждую лунку добавляют PBS. Микропланшеты хранят при -80°C для лизирования клеток и до следующего анализа. В день анализа микропланшеты удаляют из морозильной камеры и оттаивают. В каждую ячейку добавляют каспас-буфер с флуоресцентным субстратом микропланшеты инкубируют при комнатной температуре в течение часа. Количественное измерение высвобожденного АМС проводят с помощью спектрофлюориметра при длине волны возбуждения 360 нм и длине волны излучения 460 нм. Полученные величины представляют в относительных единицах флуоресценции (relative fluorescent unit - RFU). В отличие от паклитаксела, камптотецина и стауроспорина, которые, как сообщалось, способны индуцировать апоптоз в различных клеточных линиях в дозах 1 мкМ или ниже, для DC1822, DC5823, DC5915 и DC5938 в концентрациях до 300 мкМ в данной системе индуцирования каспас-3 не наблюдалось.

Для подтверждения того, что указанные соединения воздействуют на нематоды не посредством индуцирования апоптоза, мутанты $Caenorhabditis\ elegans\ c\$ нарушенным апоптическим путем метаболизма, ced-3(n717) и ced-4(N1162) мутанты (Ellis HM,

Horvitz HR. Genetic control of programmed cell death in the nematode C. elegans. 1986 Cell 44:817-829), оценивают на восприимчивость к 10 мкг/мл DC5823 на NGM агаровых планшетах. Никакого фенотипического различия в восприимчивости линией C. elegances дикого типа (N2 Bristol) и ced-3 и ced-4 мутантами не наблюдалось, включая время смертности.

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

Пример 11: Описание синтеза соединений формул с I по VII

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

Схема 1: Схема синтеза соединений формул Іа и Іь

$$R_{1} = \begin{pmatrix} & & & & \\$$

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

Схема 2: Схема синтеза соединений формул IIa и IIb

$$R_{1} \xrightarrow{O} R_{1} \xrightarrow{NaN(CHO)_{2}} R_{2} \xrightarrow{NH_{2}.HCl} R_{2} \xrightarrow{NH_{2}.HCl} R_{2} \xrightarrow{NH_{2}.HCl} R_{2} \xrightarrow{NH_{2}.HCl} R_{2} \xrightarrow{NH_{2}.HCl} R_{3} \xrightarrow{NH_{2}.HCl} R_{1} \xrightarrow{S} R_{3} \xrightarrow{O} R_{3} \xrightarrow{NH_{2}.HCl} R_{3} \xrightarrow{N$$

В частности, соединения формулы IIIa и IIIb согласно

настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 3. Бензогидразид 1 подвергается взаимодействию с ацилхлоридом 2 в хлороформе в присутствии триэтиламина (TEA) при температуре окружающей среды с получением ацилбензогидразида 3. Ацилирование диацилгидразина 3 до 2, 5- дизамещенного 1, 3, 4-оксадиазола 4 проводится с помощью оксихлорида фосфора (POCl₃) в ДМФА.

Схема 3: Схема синтеза соединений формул IIIa и IIIb

$$R2 = \begin{array}{c|c} S & R3 & O & R_3 \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} S & R_3 \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} S & R_3 \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} O & R_3 \\ \hline \end{array}$$

В частности, соединения формулы IVa и IVb согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 4. Бензонитрил 1 подвергается превращению в соответствующий гидроксиимидат 2 в результате взаимодействия с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии DIEA в метаноле при комнатной температуре в течение ночи. Затем бензогидроксиимидат 2 подвергается ацилированию подходящим фуран— или тиофенкарбонилхлоридом (R2-CO-Y) в присутствии пиридина и последующей DCC дегидратации с получением 3,5-дизамещенного производного 1,2,4-оксадиазола.

Схема 4: Схема синтеза соединений формул IVa и IVb

NH2OH
$$R_1$$

$$R_2$$

$$R_1$$

$$R_2$$

$$R_3$$

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

Схема 5: Схема синтеза соединений формул Va и Vb

$$R_1$$
 R_2 R_3 R_3 R_4 R_4 R_5 R_5 R_5 R_5 R_5 R_6 R_7 R_8 R_8

Сначала подходящий аналог фуран— или тиофеннитрила 1 подвергается превращению в соответствующий гидроксиимидат 2 взаимодействием с гидроксиламином в метаноле в присутствии DIEA. Затем промежуточный продукт 2 подвергается взаимодействию с подходящим замещенным бензоилхлоридом 3 в смеси пиридина и диоксана с получением целевого 3,5-дизамещенного производного 1,2,4-оксадиазола 4.

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

Схема 6: Схема синтеза соединений формулы VIa и VIb

$$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} CI \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \begin{array}{c}$$

В частности, соединения формул VIIa и VIIb согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемой 7. Подходящий фуран- или тиофенкарбоксамид $\mathbf{1}$

подвергается взаимодействию с хлоркарбонилсульфенилхлоридом с получением промежуточного оксатиазолона. Затем оксатиазолиновый промежуточный продукт 2 подвергается взаимодействию с подходящим бензонитрилом в толуоле в условиях микроволнового облучения с получением целевого 3,5-дизамещенного производного 1,2,4-тиадиазола 4.

Схема 7: Схема синтеза соединений формул VIIa и VIIb

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

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

К раствору бромидного соединения (24 г, 90 ммоль) ацетонитриле (300 мл) добавляют диформиламид натрия (9,0 г, 95 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов и охлаждают до комнатной температуры в течение ночи. Смесь фильтруют для удаления NaBr. Фильтрат концентрируют с получением промежуточного диформиламида В виде масла коричневого цвета, добавляют 23,6 г ЕtOH (300 мл) и 30% НС1 (90 мл), смесь перемешивают при 50°C в течение 5 часов и охлаждают до комнатной температуры в течение ночи, в процессе чего продукт кристаллизуется, выпадая в осадок. Твердый продукт собирают фильтрацией, промывают дихлорметаном и сушат

постоянной массы, получая целевой гидрохлорид аминокетона в виде твердого белого вещества $(6,3\ r,\ 31\%)$, которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез ациламинокетона проводят в соответствии методикой, описанной в литературе (J. Med. Chem. 1986, 29, 333-341). Суспензию гидрохлорида 2-амино-1-(4-хлор-2фторфенил) этанона (6,3 г, 28 ммоль) в воде (50 мл) и EtOAc (100 мл) охлаждают на ледяной бане. Небольшими порциями к смеси добавляют сначала NaHCO₃ (11,9 г, 140 ммоль), затем тиофенкарбонилхлорид (4,25 г, 29 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляют воду (50 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат фильтруют и концентрируют в вакууме, получая ациламинокетон 5 в виде твердого вещества желтого цвета (7,7 г, Органические слои объединяют, сушат (MqSO₄) и концентрируют в вакууме с получением сырого продукт (7,8 г). Полученный продукт очищают кристаллизацией из EtOH (25 мл), получая 5,0 г (69%) твердого вещества желтого цвета.

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

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

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,74-7,85 (м, 2H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,14-7,20 (м, 1H).

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

Смесь 2-(2-бромацетил) тиофена $(2,05\ r,10\ ммоль)$, диформиламида натрия $(1,05\ r,11\ ммоль)$ и ацетонитрила $(20\ мл)$ кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют для удаления NaBr. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая масло коричневого цвета $(2,0\ r)$. К маслу добавляют EtOH $(930\ мл)$, затем концентрированную HCl $(30\%,10\ мл)$. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме, получая твердое липкое вещество $(2,1\ r)$. Полученный гидрохлорид аминокетона загрязнен некоторым количеством NH_4Cl

(согласно ${\rm H^{1}}\text{-}{\rm ЯМР}$ спектру), и его используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь сырого гидрохлорида амина в EtOAc (40 мл) и воды (20 мл) энергично перемешивают и охлаждают на ледяной бане. К смеси добавляют NaHCO3 (8,3 г, 100 ммоль), затем 4-хлор-2-фторбензоилхлорид (1,9 г, 10 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывают водой, сушат (MgSO4) и концентрируют с получением твердого вещества коричневого цвета (2,0 г). Полученный сырой продукт представляет собой смесь целевого ациламинокетона и 4-хлор-2-фторбензамида (полученного в результате взаимодействия хлорида аммония, присутствующего в исходном аминокетосоединении, с ацилхлоридом).

Промежуточный ациламинокетон растворяют в ДМФА (25 мл), к полученному раствору добавляют $POCl_3$ (2,3 г, 15 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 дней. Добавляют ледяную воду и смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывают водой (3×30 мл), сушат (MgSO4) и концентрируют, получая смесь твердое вещество коричневого цвета/масло (1,7 г). Колоночная хроматография (гепт./EtOAc 2/1) приводит к получению твердого вещества (1,0 г), которое еще не является чистым. Кристаллизация из MeOH (5 мл) приводит к получению чистого (0,6 г, 22%) 2-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(тиофен-2-ил) оксазола с <math>BЭЖX чистотой >99,0% (215 и 254 нм).

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

XX-MC: $t_R = 9,46 \text{ MMH}$. m/z: 279,9 (M+H).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,98-8,08 (м, 1H), 7,22-7,42 (м, 5H), 7,08-7,14 (м, 1H).

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

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляют 2,0 г (11,7 ммоль, 1 экв.) 4-хлорбензгидразида (1) в 100 мл амеленстабилизированного хлороформа с последующим добавлением 4 мл (29,25 ммоль, 2,5 экв.) ТЕА. Затем к смеси по каплям добавляют 1,4 мл (12,87 ммоль, 1,1 экв.) 2-тиофенкарбонилхлорида (2) и

полученную смесь перемешивают при температуре окружающей среды течение 1 часа. Ход реакции контролируют двенадцатиминутным градиентом. Образованных белый осадок отфильтровывают, промывают хлороформом и затем сушат в высоком вакууме в течение двух часов. Полученный продукт представляют собой целевой диацилгидразид, который используют в следующей стадии без дополнительной очистки. Сырой диацилгидразид растворяют в 60 мл POCl₃ при нагревании. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником на масляной бане (100-110°C) в 5-7 часов. Ход реакции контролируют двенадцатиминутным градиентом. Когда реакция циклизации завершается (согласно XXMC), POCl₃ осторожно выпаривают в вакууме, после чего реакционную смесь нейтрализуют 1н раствором гидроксида аммония. Продукт экстрагируют этилацетатом (300 мл) из насыщенного раствора NaHCO3 (200 мл), промывают насыщенным раствором соли $(2 \times 200 \text{ мл})$, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают досуха. Продукт очищают колоночной флэшхроматографией (гексан → 12% этилацетат/гексан), перекристаллизовывают из смеси гексан/этилацетат (5:1), получая 1,3 г целевого 2-(4-хлорфенил)-5-тиофен-2-ил-[1,3,4]оксадиазола (42%) в виде твердого белого вещества.

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

¹H-ЯМР (250 МГц, D₆-ДМСО): 8,08-8,12 (м, 2H), 7,96-7,99 (м, 2H), 7,69-7,72 (м, 2H), 7,32-7,35 (м, 1H).

Пример получения соединения формулы IVa: $3-(4-X_{10}-2-M_{10})$ метилфенил) $-5-\phi$ уран-2-ил-[1,2,4]-оксадиазол:

500 В круглодонной колбе объемом 4-хлор-2-ΜЛ метилбензонитрил (10 г, 66 ммоль) растворяют в 200 мл метанола. К раствору добавляют хлорид гидроксиламмония (4,56 г, ммоль), растворенный в DIEA (диизопропилэтиламин) (23 мл, 132 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Растворители удаляют. Остаток растворяют в 200 мл CHCl₃. К 2-фуроилхлорид (10, 5 добавляют ΜЛ, 66 растворенный в DIEA (23 мл, 132 ммоль). После завершения реакции смесь экстрагируют хлороформом и водой. Органический

слой отделяют, промывают раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают досуха. Остаток растворяют в 200 мл К смеси добавляют 1 экв. диизопропилкарбодиимид) с последующим добавлением 1 экв. DIEA. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции смесь охлаждают. Растворители удаляют в вакууме. Остаток экстрагируют этилацетатом и водой. Органический слой отделяют, промывают раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают досуха. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-20% этилацетат/гексаны), получая 4,96 г целевого соединения 3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-фуран-2-ил-[1,2,4]-оксадиазола в видебелого порошка (общий выход 28,8%).

Молекулярная формула: $C_{13}H_9ClN_2O_2$; М.м. 260,04; ВЭЖХ чистота: 99,9% (254 нм); ЖХ-ЭСМС: t_R = 7,55 мин.; m/z 261,1 (M+1);

 1 Н-ЯМР (250 МГц, D₆-ДМСО): 8,18-8,19 (м, 1H), 7,98-8,01 (д, J= 8,3, 1H), 7,64-7,65 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H) 6,87-6,89 (м,1H), 2,59 (с,3H)

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

В круглодонной колбе объемом 500 мл растворяют 4-бром-2метилбензонитрил (5 г, 25 ммоль) в 200 мл метанола. К смеси добавляют хлорид гидроксиламмония (1,72 г, 25 ммоль) с последующим добавлением DIEA (диизопропилэтиламина) (8,7 мл, 50 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Растворители удаляют. Остаток растворяют в 200 мл CHCl₃. К смеси добавляют 2-фуроилхлорид (3,97 мл, 25 ммоль) последующим добавлением DIEA (8,7 мл, 50 ммоль). завершения реакции смесь экстрагируют хлороформом и водой. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают досуха. Остаток растворяют в 200 мл диоксанов. К смеси добавляют 1 экв. DIC (N, N'-диизопропилкарбодиимид) с последующим добавлением 1 экв. DIEA. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в ночи. После завершения реакции смесь охлаждают. течение

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

Химическая формула: $C_{13}H_9BrN_2O_2$; М.м.: 305,13; ВЭЖХ чистота > 99,0%; (254 нм) ЭСМС: $t_R=7,81$ мин.; m/z 305,1 (M+1);

 1 H-ЯМР (250 МГц, D₆-ДМСО): 8,18-8,19 (м, 1H), 7,92 (д, J= 8,3, 1H), 7,58-7,70 (м, 3H), 6,86 - 6,90 (м, 1H), 2,59 (с, 3H).

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

К раствору 2-фуронитрила $(1,9\ r,\ 20\ \text{ммоль})$ в МеОН $(50\ \text{мл})$ добавляют гидрохлорид гидроксиламина $(1,4\ r,\ 20\ \text{ммоль})$ и триэтиламин $(2,1\ r,\ 20\ \text{ммоль})$. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют в вакууме. Остаток смешивают с EtOAc $(50\ \text{мл})$. Твердый осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют с получением вязкого масла $(2,5\ r,\ 99\%)$. Н-ЯМР спектр соответствует желаемуму гидроксиамидиновому производному, которое загрязнено $Et_3N\cdot HC1$. Сырой продукт, полученный в данной реакции, используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

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

получению чистого 5-(4-хлор-2-метилфенил)-3-(фуран-2-ил)-1,2,4- оксадиазола (2,6 г, выход 47%).

Молекулярная формула: $C_{13}H_9C1N_2O_2$; М.м. 260,04; ВЭЖХ чистота: >99,9% (216 нм); 99,9% (324 нм); ЖХ-ЭСМС: t_R = 9,46 мин.; m/z 261,1 (M+1);

 1 Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,10 (дд, J=8,1, 1H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,32-7,42 (м, 2H), 7,18-7,22 (дд, J=2,7, 0,9, 1H), 6,58-6,62 (м, 1H), 2,89 (с, 3H).

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

2,4-дихлорбензамида (25 Γ , 131,5 ммоль) хлоркарбонилсульфенилхлорида (19 г, 145 ммоль) в толуоле (150 кипятят с обратным холодильником в течение (образование газообразной HCl контролируют с ПОМОЩЬЮ -Hq После охлаждения до комнатной температуры смесь бумаги). концентрируют в вакууме, получая целевое оксатиазолоновое соединение в виде твердого, не совсем белого вещества (32,4 г, 99%), которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки. В ампуле объемом 20 мл смесь оксатиазолона 8а (2 г, 8 ммоль) и 2-фуронитрила (10 г, 107 ммоль) нагревают микроволновой печи при 190°C в течение 20 минут. Реакцию проводят 10 раз и объединенную смесь отгоняют (Kugerrohr) при 100°C/20 мбар для удаления избытка 2-фуронитрила (выделенный 2фуронитрил используют снова). Смесь дополнительно отгоняют при $150\,^{\circ}\text{C}/10$ мбар для удаления побочного нитрила 10 (твердого вещество желтого цвета, 6,5 г, 47%). Остаток после отгонки (приблизительно 10 г) переносят в дихлорметан (50 мл), фильтруют и фильтрат концентрируют, получая твердое вещество коричневого цвета (8 г). Перекристаллизация с растворением в теплом МеОН (50 мл) и добавлением воды (10 мл) приводит к получению чистого (2, 4-дихлорфенил) -5-(фуран-2-ил) -1, 2, 4тиадиазола в виде твердого вещества коричневого цвета (4,7 г, 20% выход).

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

 1 Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,90 (дд, J=8,4, 1H), 7,57-7,58 (м, 1H), 7,29 (дд, J=8,4, 1,8) 7,48 (д, J=1,8, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 6,55-6,59 (м, 1H).

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

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

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

Сырое производное оксатиазолона $(2,0\,\mathrm{r},\,8,8\,\mathrm{ммоль})$ и 2-фуронитрил $(16\,\mathrm{r},\,170\,\mathrm{ммоль})$ смешивают и нагревают в течение $20\,\mathrm{минут}$ при $190\,\mathrm{^{\circ}C}$ в микроволновой печи. Десять порций объединяют и смесь отгоняют (Kugelrohr) при $100\,\mathrm{^{\circ}C/30}$ мбар для удаления

избытка 2-фуронитрила (который снова используют в следующих микроволновой печи). Остаток дополнительно реакциях в перегоняют при 150°C/20 мбар для удаления нитрильного побочного продукта. Остаток 5,5 г объединяют с остатком других десяти реакций в микроволновой печи (4,5 г) и очищают колоночной хроматографией. Полученные 4,5 Г (85% ЧИСТОТЫ ВЭЖХ) перекристаллизовывают из МеОН (50 мл), получая чистый 3-(4хлор-2-метилфенил) -5- (фуран-2-ил) -1, 2, 4-тиадиазол виде твердого вещества светло-коричневого цвета (3,6 г, выход 7,5%).

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

 1 Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,06, (дд, J=7,8, 1H), 7,62-7,63 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 3H), 6,61-6,63 (м, 1H), 2,66 (с, 3H).

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

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

получая чистый 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-тиадиазол в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (3,35 г, выход <math>10%).

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

 1 Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,24-8,33 (м, 2H), 7,63-7,65 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,23-7,28 (м, 1H), 6,62-64 (м, 1H).

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

Смесь 2-фуроиламида (полученного из 2-фуроилхлорида и водного гидроксида аммония, 1,13 г, 10 ммоль) и хлоркарбонилсульфенилхлорида (2,0 г, 15 моль) в толуоле (20 мл) при перемешивании магнитной мешалкой кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют, получая 1,7 г целевого оксатиазолона в виде твердого вещества желтого цвета (почти с количественным выходом), который используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

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

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

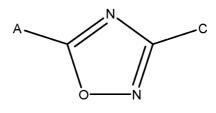
 1 H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,87 (дд, J=8,1, 1H), 7,51- 7,60 (м, 1H), 7,24-7,32 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 1H), 6,50-6,56 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Нематоцидная композиция, включающая:

эффективное количество соединения формулы (IV), формулы (V), или его соль

Формула IV



Формула V

где

А представляет собой фенил, пиразил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CF_3 , CH_3 , OCF_3 , OCH_3 , CN и C(H)O; и

С представляет собой тиенил, фуранил, оксазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно независимо замещенным одним или более заместителями, выбранными из фтора, хлора, CH_3 , OCF_3 ; и

один или более инсектицидов, фунгицидов, гербицидов или других пестицидов.

- 2. Композиция по п.1, где А представляет собой фенил.
- 3. Композиция по п.1, где А представляет собой пиразил.
- 4. Композиция по п.1, где А представляет собой оксазолил.
- 5. Композиция по п.1, где A представляет собой изоксазолил.
 - 6. Композиция по п.1, где С представляет собой тиенил.
 - 7. Композиция по п.1, где С представляет собой фуранил.
 - 8. Композиция по п.1, где С представляет собой оксазолил.
- 9. Композиция по п.1, где С представляет собой изоксазолил.

10. Композиция по п.1, включающая соединение формулы IVa, или его соль

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8

Формула IVa

где

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

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

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

R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода и фтора;

R9 выбран из водорода, F, Cl, CH3 и ОСF3; и

Е представляет собой О или S.

11. Композиция по п.1, включающая соединение формулы IVb, или его соль

$$R_3$$
 R_4
 R_6
 R_8
 R_8

Формулы IVb

где

И

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

 R_2 и R_4 независимо выбраны из водорода, F, Cl, Br и CF₃;

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

R₉ выбран из водорода и фтора;

 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH $_3$, и ОСF $_3$;

Е представляет собой О или S.

12. Композиция по п.1, включающая соединение формулы Va, или его соль

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8

Формула Va

где

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

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

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

 R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода и фтора;

R9 выбран из водорода, F, Cl, CH3 и ОСF3; и

Е представляет собой О или S.

13. Композиция по п.1, включающая соединение формулы Vb, или его соль

$$R_3$$
 R_4
 R_5
 R_6
 R_8
 R_8

Формула Vb

где

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

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

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

R₈ выбран из водорода и фтора;

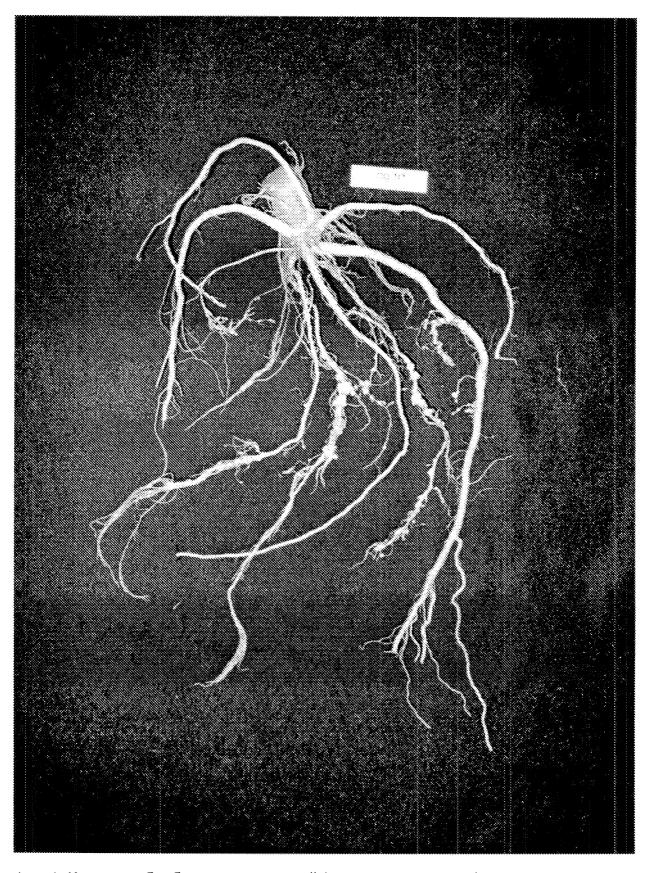
 R_6 и R_9 независимо выбраны из водорода, F, Cl, CH_3 и OCF_3 ;

- Е представляет собой О или S.
- 14. Композиция по любому из пп.10-13, где ${\tt E}$ представляет собой ${\tt O}.$
- 15. Композиция по любому из пп.10-13, где E представляет собой S.
- 16. Композиция по п.1, включающая соединение, выбранное из группы, состоящей из:
 - 3-фенил-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол,
 - 5-(фуран-2-ил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол,
 - 3-(4-фторфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1, 2, 4-оксадиазол,
 - 3-(4-фторфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол,
 - 3-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1, 2, 4-оксадиазол,
 - 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол,
 - 3-(4-бромфенил)-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол,
 - 3-(4-бромфенил)-5-(фуран-2-ил)-1, 2, 4-оксадиазол,
 - 3-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол,
 - 3-(2,4-дихлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол,
 - 3-(4-хлорфенил)-5-(тиофен-3-ил)-1,2,4-оксадиазол,
 - 3-(4-хлорфенил)-5-(фуран-3-ил)-1, 2, 4-оксадиазол,
 - 3-(4-фторфенил)-5-(тиофен-3-ил)-1, 2, 4-оксадиазол и
 - 3-(4-фторфенил)-5-(фуран-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.
- 17. Композиция по п.16, включающая 3-фенил-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.
- 18. Композиция по любому из пп.1-17, где инсектицид, фунгицид, гербицид или пестицид выбраны из группы, состоящей из авермектина, ивермектина, милбемицина, имидаклоприда, алдикарба, оксамила, фенамифоса, фостиазата, метам-натрия, этридиазола, пентахлорнитробензола (ПХНВ), флутоланила, металаксила, мефоноксама, фосетил-алюминия, силтиофама, флудиоксонила, миклобутанила, азоксистробина, хлороталонила, пропиконазола, тебуконазола, пираклостробина, трифлоксисульфурона, глифосата и галосульфурона.
- 19. Композиция по любому из пп.1-18, дополнительно включающая воду.
 - 20. Композиция по любому из пп.1-19, дополнительно

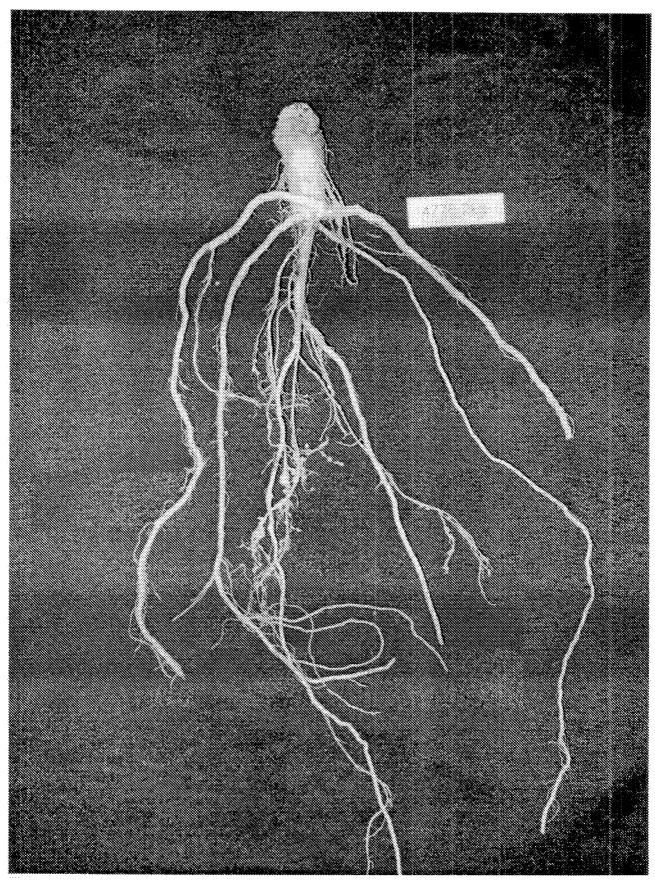
включающая концентрат.

- 21. Композиция по любому из пп.1-20, дополнительно включающая растворитель, в котором соединения формулы (IV), формулы (V), или его соль растворены.
- 22. Композиция по п.21, дополнительно включающая сорастворитель.
- 23. Композиция по п.22, где указанный сорастворитель выбирают из группы, состоящей из этиллактата, метилсойата, изопропанола, ацетона, 1,2-пропандиола, н-алкилпирролидона, масла нафтеновой основы или минерального масла.
- 24. Композиция по любому из пп.1-23, дополнительно включающая водное поверхностно-активное вещество.
- 25. Композиция по любому из пп.1-24, дополнительно включающая добавку, повышающую проницаемость.

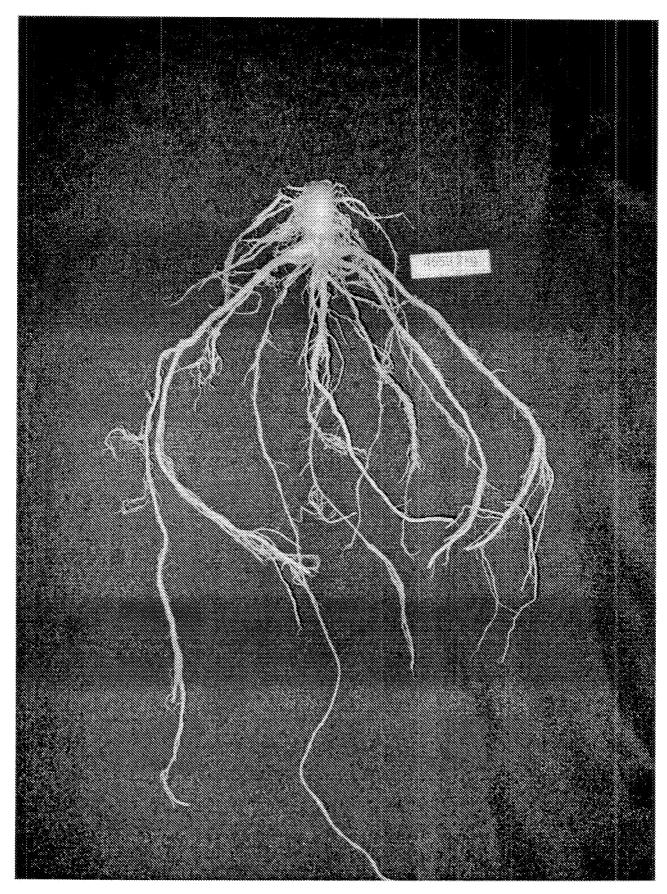
По доверенности



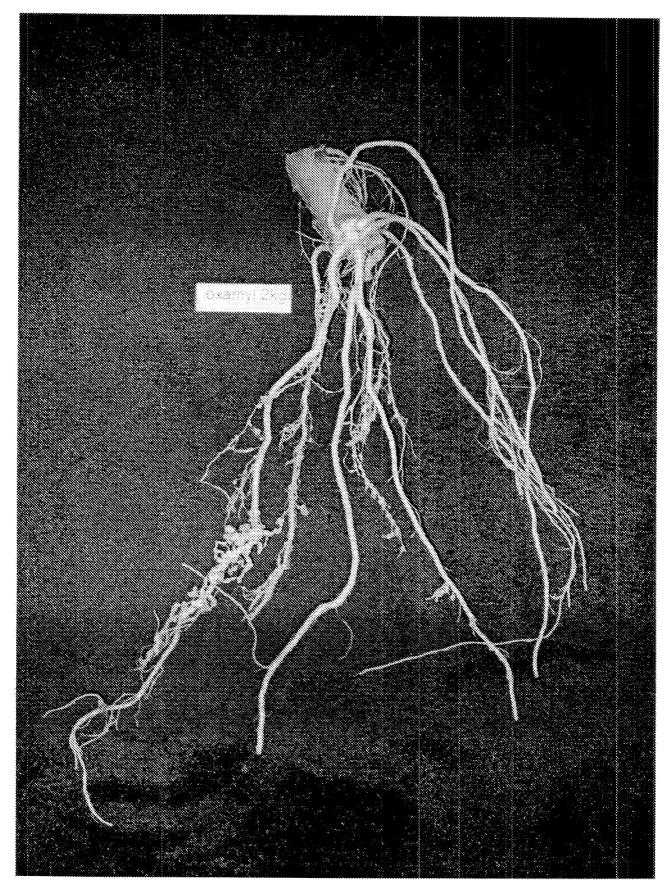
Фиг. 1: Корни необработанных растений (осеннее испытание)



Фиг. 2: Корни растений, обработанных соединением 4776 в дозе 2 кг/га а.и. (осеннее испытание)



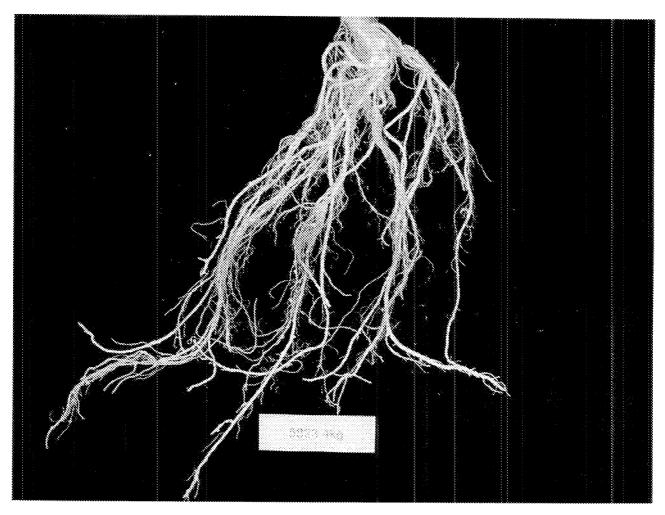
Фиг. 3: Корни растений обработанных соединением 4559 в дозе 2 кг/гм а.и. (осеннее испытание)



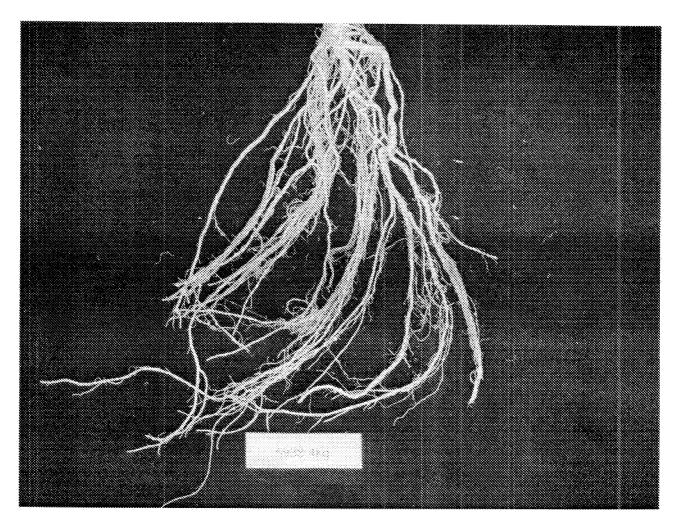
Фиг. 4: Корни растений, обработанных оксамилом в дозе 2 кг/га а.и. (осеннее испытание)



Фиг. 5: Корни необработанных растений (летнее испытание)



Фиг. 6: Корни растений обработанных соединением 5823 в дозе 4 кг/га (летнее испытание)



Фиг. 7: Корни растений, обработанных соединением 5938 в дозе 4 кг/га (летнее испытание)

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201992262

A.	КЛАССИФИК	АЦИЯ ПРЕДМ	ИЕТА ИЗОБРЕТ	ЕНИЯ:

A01N 43/82 (2006.01) A01N 43/836 (2006.01) A01P 5/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК) A01N 43/00 A01P 5/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) REAXYS, ЕАПАТИС, PATENTSCOPE

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	US 20020013326 A1 (JORG TIEBES et al.) 31.01.2002 абзацы [0198]-[0200], [0211]-[0219]; таблица 1, соед. 157, 158, 494, 496, 508; таблица 2: соед. 790; п. 1 формулы изобретения	1-25
Y	R.D. HAUGWITZ et al. Antiparasitic Agents. 6. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel Isothiocyanatophenyl-1,2,4-oxadiazoles J.MED.CHEM.,1985, 28, 1234-1241 peфe-	1-17, 19, 21
Α	рат; фиг. 1 на с. 1235; раздел Anthelmintic Activity на с. 1235 -1236; соед. 8,9 в таб. 1; соед. 20-21 в таб. II; соед. 55-57, 62-62, 66 таб. III	18, 20, 22-25
A	US 5705516 A (ZENECA LIMITED) 06.01.1998 Таблица X; Таблица С; пример 3; п.п. 1, 9, 11 формулы изобретения	1-25

	последующие	документы	указаны в	продолжении
_		~~~~	J	

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

- «Т» более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
- «Х» документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
- «Y» документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
- «&» документ, являющийся патентом-аналогом «L» документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 17/03/2020

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы Начальник отдела химии и медицины A- 680 g

А.В. Чебан