

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040202**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.29

(21) Номер заявки
201991837

(22) Дата подачи заявки
2018.02.01

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
A01N 43/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(54) СТИМУЛЯТОРЫ ПРОРАСТАНИЯ

(31) 1702158.5

(32) 2017.02.09

(33) GB

(43) 2020.01.31

(86) PCT/EP2018/052462

(87) WO 2018/145979 2018.08.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗИНГЕНТА ПАРТИСИПЕЙШНС АГ
(CH)

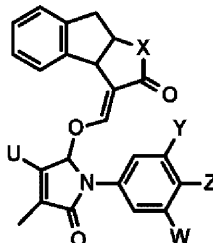
(56) WO-A1-2015128321

F.-D. BOYER ET AL: "Structure-Activity Relationship Studies of Strigolactone-Related Molecules for Branching Inhibition in Garden Pea: Molecule Design for Shoot Branching", PLANT PHYSIOLOGY, vol. 159, no. 4, 1 August 2012 (2012-08-01), pages 1524-1544, XP055176628, ISSN: 0032-0889, DOI: 10.1104/pp.112.195826 compound GR24 and 2'-epi-GR24 (p. 1525)
WO-A1-2013139949

(72) Изобретатель:
Де Месмакер Ален, Скрепанги
Клаудио, Лумброзо Александр Франко
Жан Камиль (CH)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I) для стимулирования прорастания семян, к способам получения таких соединений, к семенам, содержащим такие соединения, к композициям для стимулирования прорастания семян, содержащим такие соединения, и к способам применения соединений для стимулирования прорастания семян. В частности, соединения являются пригодными для стимулирования прорастания кукурузы в условиях холодного стресса.

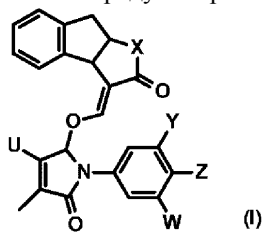
**B1****040202****040202****B1**

Настоящее изобретение относится к новым соединениям для стимулирования прорастания семян, к способам получения таких соединений, к семенам, содержащим такие соединения, к композициям для стимулирования прорастания семян, содержащим такие соединения, и к способам применения соединений для стимулирования прорастания семян. В частности, соединения являются пригодными для стимулирования прорастания кукурузы при различных условиях стресса.

Соединения по настоящему изобретению являются производными стриголактона. Производные стриголактона представляют собой фитогормоны, которые могут обладать свойствами регуляции роста растений и стимуляции прорастания семян. Ранее они были описаны в литературе. Некоторые известные производные стриголактона могут характеризоваться свойствами, аналогичными производным стриголактона, например свойствами регуляции роста растений и/или стимулирования прорастания семян. В WO 2015/061764 раскрыты материалы для размножения растений, содержащие химические миметики стриголактона, которые считаются особенно эффективными в стрессовых условиях, вызванных засухой. В WO 2015/128321 описаны производные стриголактона с модифицированным бутенолидным кольцом.

Настоящее изобретение относится к производным стриголактона, которые характеризуются улучшенными свойствами. Преимущества соединений по настоящему изобретению включают повышенную выносливость в отношении стресса, вызванного абиотическими факторами, улучшенное прорастание семени, лучшую регуляцию роста сельскохозяйственных культур, улучшенную урожайность сельскохозяйственных культур и/или улучшенные физические свойства, такие как химическая, гидролитическая, физическая стабильность и/или стабильность в почве. В частности, улучшенное прорастание может предусматривать более быстрое прорастание, более равномерное прорастание, более синхронное прорастание или большую процентную долю семян, которые прорастают. Соединения по настоящему изобретению также могут обеспечивать улучшение прорастания в условиях стресса, вызванного абиотическими факторами, такого как умеренный стресс, вызванный засухой, стресс, вызванный засухой, холодовой стресс, стресс, вызванный засолением, или осмотический стресс.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрено соединение формулы (I),



где X представляет собой кислород или N-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₁-C₈-алкилкарбонила, C₁-C₈-алкоксикарбонила, арила, гетероарила, гетероциклила и бензила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R²;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₁-C₄-алкилкарбонила, C₁-C₄-алкоксикарбонила, карбоновой кислоты, аминокарбонила, C₁-C₄-аминокарбонила и C₃-C₄-циклоалкила;

каждый из W, Y и Z независимо представляет собой водород, метил, трифторметил или фтор; и

U представляет собой водород или метил; или его соли.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде различных геометрических или оптических изомеров (диастереоизомеров и энантиомеров) или таутомерных форм. Настоящее изобретение охватывает все такие изомеры и таутомеры и их смеси во всех количественных соотношениях, а также изотопные формы, такие как дейтерированные соединения. Настоящее изобретение также охватывает все соли, N-оксиды и металлоидные комплексы соединений по настоящему изобретению.

Каждый алкильный фрагмент либо отдельно, либо как часть большей группы (такой как алкокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил) представляет собой линейную или разветвленную цепь и представляет собой, например, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил или неопентил. Алкильные группы включают C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-алкил и C₁-C₃-алкил.

Термин "алкенил", используемый в данном документе, представляет собой алкильный фрагмент с по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связью, например C₂-C₆-алкенил. Конкретные примеры включают винил и аллил. Алкенильный фрагмент может представлять собой часть большей группы (такой как алкенокси, алкеноксикарбонил, алкенилкарбонил, алкениламинокарбонил, диалкениламинокарбонил).

Термин "ацетокси" относится к -OC(=O)CH₃.

Термин "алкинил", используемый в данном документе, представляет собой алкильный фрагмент с по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью, например C₂-C₆-алкинил. Конкретные примеры включают этинил и пропаргил. Алкинильный фрагмент может представлять собой часть большей группы (такой как алкинокси, алкиноксикарбонил, алкинилкарбонил, алкиниламинокарбонил, диалкиниламинокарбонил).

Галоген представляет собой фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или йод (I).

Галогеналкильные группы (либо отдельно, либо как часть большей группы, такой как галогеналкокси или галогеналкилтио) представляют собой алкильные группы, которые замещены одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена и представляют собой, например, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$.

Гидроксиалкильные группы представляют собой алкильные группы, которые замещены одной или несколькими гидроксильными группами и представляют собой, например, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

Алкоксиалкильные группы представляют собой алкоксигруппу, связанную с алкилом ($\text{R}-\text{O}-\text{R}'$), например $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{CH}_3$, где r составляет 1-6, и s составляет 1-5.

В контексте настоящего описания термин "арил" относится к кольцевой системе, которая может быть моно-, би- или трициклической. Примеры таких колец включают фенил, нафталинил, антраценил, инденил или фенантренил.

Если не указано иное, то алкенил и алкинил сами по себе или как часть другого заместителя могут иметь линейную или разветвленную цепь и могут содержать 2-6 атомов углерода, а в соответствующих случаях могут находиться либо в (E)-, либо (Z)-конфигурации. Примеры включают винил, аллил, этинил и пропаргил.

Если не указано иное, то циклоалкил может быть моно- или бициклическим, может быть необязательно замещен одной или несколькими C_1 - C_6 -алкильными группами и содержит 3-7 атомов углерода. Примеры циклоалкила включают циклопропил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Термин "гетероциклил" относится к кольцевой системе, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(-ы) азота необязательно кватернизован(-ы). Гетероциклил предусматривает гетероарил, насыщенные аналоги и, кроме того, их ненасыщенные или частично ненасыщенные аналоги, такие как 4,5,6,7-тетрагидробензотиофенил, 9H-флуоренил, 3,4-дигидро-2H-бензо-1,4-диоксепинил, 2,3-дигидробензофуранил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, 1,3-диоксанил, 4,5-дигидроизоксазолил, тетрагидрофуранил и морфолинил. Кроме того, термин "гетероциклил" включает гетероциклоалкил, неароматическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее атомы углерода и водорода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из атомов азота, кислорода и серы, например азоксетанил или тиетанил. Моноциклический гетероциклоалкил может содержать 3-7 членов.

Термин "гетероарил" относится к ароматической кольцевой системе, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, например содержащей 5, 6, 9 или 10 членов и состоящей либо из одного кольца, либо из двух или более конденсированных колец. Одинарные кольца могут содержать не более трех гетероатомов, а бициклические системы - не более четырех гетероатомов, которые предпочтительно будут выбраны из азота, кислорода и серы. Примеры таких групп включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, фуранил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил и тетразолил.

Дополнительные определения X , R^1 , R^2 , U, W, Y и Z в любой комбинации изложены ниже.

X представляет собой кислород или $\text{N}-\text{R}^1$. В одном варианте осуществления X представляет собой кислород. В дополнительном варианте осуществления X представляет собой $\text{N}-\text{R}^1$.

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_8 -алкилкарбонила, C_1 - C_8 -алкоксикарбонила, арила, гетероарила, гетероциклила и бензила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^2 .

В случае если R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_8 -алкилкарбонил, C_1 - C_8 -алкоксикарбонил, арил, гетероарил, гетероциклил или бензил, то каждый из них может быть замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 . В одном варианте осуществления, в случае если R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_8 -алкилкарбонил, C_1 - C_8 -алкоксикарбонил, арил, гетероарил, гетероциклил или бензил, то каждый из них может быть замещен 0, 1 или 2 группами R^2 .

В одном варианте осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкилкарбонила, C_1 - C_6 -алкоксикарбонила и гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^2 .

Каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_1 - C_4 -алкилкарбонила, C_1 - C_4 -алкоксикарбонила, карбоновой кислоты, аминокарбонила, C_1 - C_4 -аминокарбонила и C_3 - C_4 -циклоалкила.

В одном варианте осуществления каждый из R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси и C_3 - C_4 -циклоалкила.

В дополнительном варианте осуществления каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и C_3 - C_4 -циклоалкила. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой галоген.

U представляет собой водород или метил. В одном варианте осуществления U представляет собой

водород. В дополнительном варианте осуществления U представляет собой метил.

Каждый из W, Y и Z независимо представляет собой водород, метил, трифторметил или фтор. В одном варианте осуществления каждый из W, Y и Z независимо представляет собой водород или трифторметил.

W представляет собой водород, метил, трифторметил или фтор. В одном варианте осуществления W представляет собой водород, фтор или трифторметил. В одном варианте осуществления W представляет собой фтор или трифторметил. В одном варианте осуществления W представляет собой водород или трифторметил. В одном варианте осуществления W представляет собой водород. В одном варианте осуществления W представляет собой фтор. В дополнительном варианте осуществления W представляет собой метил. В дополнительном варианте осуществления W представляет собой трифторметил.

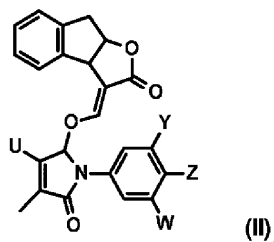
Y представляет собой водород, метил, трифторметил или фтор. В одном варианте осуществления Y представляет собой водород, фтор или трифторметил. В одном варианте осуществления Y представляет собой фтор или трифторметил. В одном варианте осуществления Y представляет собой водород или трифторметил. В одном варианте осуществления Y представляет собой водород. В другом варианте осуществления Y представляет собой фтор. В дополнительном варианте осуществления Y представляет собой метил. В дополнительном варианте осуществления Y представляет собой трифторметил.

Z представляет собой водород, метил, трифторметил или фтор. В одном варианте осуществления Z представляет собой водород, фтор или метил. В одном варианте осуществления Z представляет собой водород или фтор. В одном варианте осуществления Z представляет собой водород. В другом варианте осуществления Z представляет собой фтор. В дополнительном варианте осуществления Z представляет собой метил. В дополнительном варианте осуществления Z представляет собой трифторметил.

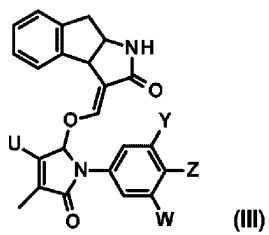
Предпочтительно, каждый из W и Y независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, и фтора, и метила, Z представляет собой фтор или водород. Предпочтительно, оба из W и Y представляют собой трифторметил, Z представляет собой фтор или водород, и U представляет собой водород.

В одном варианте осуществления оба из W и Y представляют собой трифторметил.

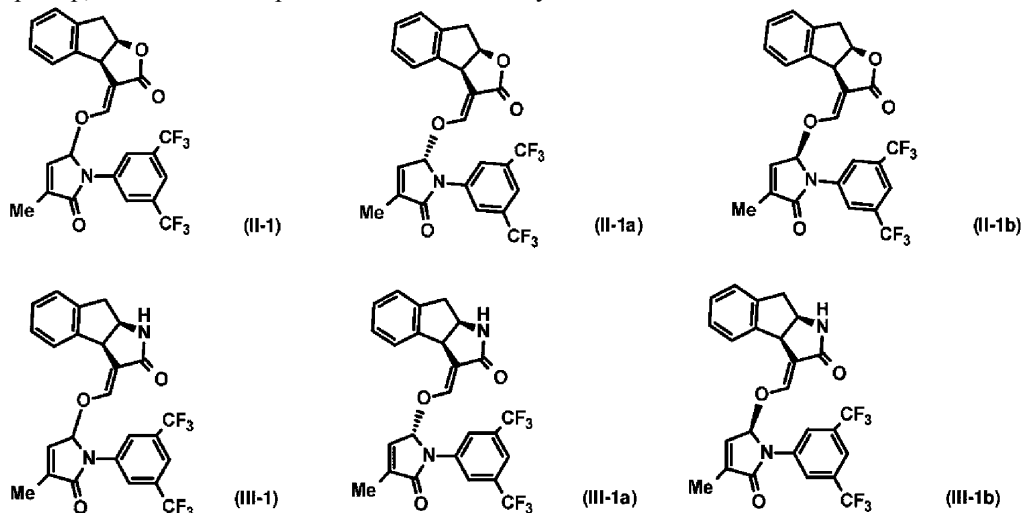
В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению соответствует формуле (II):



В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению соответствует формуле (III):

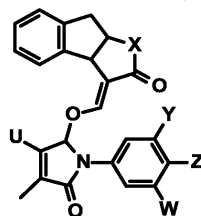


Например, настоящее изобретение включает следующие соединения:



В табл. 1 ниже приведены примеры соединений по настоящему изобретению.

Таблица 1. Соединения по настоящему изобретению



Соединение	X	W	Y	Z	U
I-1	N-C(O)OtBu	CF ₃	CF ₃	H	H
I-2	N-C(O)OtBu	H	H	H	H
I-3	N-C(O)OtBu	H	CF ₃	H	H
I-4	N-C(O)OtBu	H	H	CF ₃	H

I-5	N-C(O)OtBu	F	F	H	H
I-6	N-C(O)OtBu	H	H	F	H
I-7	N-C(O)OtBu	F	F	F	H
I-8	N-C(O)OtBu	F	F	CF ₃	H
I-9	N-C(O)OtBu	Me	F	F	H
I-10	N-C(O)OtBu	F	F	Me	H
I-11	N-C(O)OtBu	Me	Me	CF ₃	H
I-12	N-C(O)OtBu	H	Me	CF ₃	H
I-13	N-C(O)OtBu	CF ₃	Me	H	H
I-14	N-C(O)OtBu	H	H	Me	H
I-15	N-Me	CF ₃	CF ₃	H	H
I-16	N-Me	H	H	H	H
I-17	N-Me	H	CF ₃	H	H
I-18	N-Me	H	H	CF ₃	H
I-19	N-Me	F	F	H	H
I-20	N-Me	H	H	F	H
I-21	N-Me	F	F	F	H
I-22	N-Me	F	F	CF ₃	H
I-23	N-Me	Me	F	F	H
I-24	N-Me	F	F	Me	H
I-25	N-Me	Me	Me	CF ₃	H
I-26	N-Me	H	Me	CF ₃	H
I-27	N-Me	CF ₃	Me	H	H
I-28	N-Me	H	H	Me	H
II-1	O	CF ₃	CF ₃	H	H
II-2	O	H	H	H	H
II-3	O	H	CF ₃	H	H
II-4	O	H	H	CF ₃	H
II-5	O	F	F	H	H
II-6	O	H	H	F	H
II-7	O	F	F	F	H
II-8	O	F	F	CF ₃	H

II-9	O	Me	F	F	H
II-10	O	F	F	Me	H
II-11	O	Me	Me	CF ₃	H
II-12	O	H	Me	CF ₃	H
II-13	O	CF ₃	Me	H	H
II-14	O	H	H	Me	H
III-1	NH	CF ₃	CF ₃	H	H
III-2	NH	H	H	H	H
III-3	NH	H	CF ₃	H	H
III-4	NH	H	H	CF ₃	H
III-5	NH	F	F	H	H
III-6	NH	H	H	F	H
III-7	NH	F	F	F	H
III-8	NH	F	F	CF ₃	H
III-9	NH	Me	F	F	H
III-10	NH	F	F	Me	H
III-11	NH	Me	Me	CF ₃	H
III-12	NH	H	Me	CF ₃	H
III-13	NH	CF ₃	Me	H	H
III-14	NH	H	H	Me	H
I-29	N-C(O)OtBu	CF ₃	CF ₃	H	Me
I-30	N-C(O)OtBu	H	H	H	Me
I-31	N-C(O)OtBu	H	CF ₃	H	Me
I-32	N-C(O)OtBu	H	H	CF ₃	Me
I-33	N-C(O)OtBu	F	F	H	Me
I-34	N-C(O)OtBu	H	H	F	Me
I-35	N-C(O)OtBu	F	F	F	Me
I-36	N-C(O)OtBu	F	F	CF ₃	Me
I-37	N-C(O)OtBu	Me	F	F	Me
I-38	N-C(O)OtBu	F	F	Me	Me
I-39	N-C(O)OtBu	Me	Me	CF ₃	Me
I-40	N-C(O)OtBu	H	Me	CF ₃	Me

I-41	N-C(O)OtBu	CF ₃	Me	H	Me
I-42	N-C(O)OtBu	H	H	Me	Me
III-15	NH	CF ₃	CF ₃	H	Me
III-16	NH	H	H	H	Me
III-17	NH	H	CF ₃	H	Me
III-18	NH	H	H	CF ₃	Me
III-19	NH	F	F	H	Me
III-20	NH	H	H	F	Me
III-21	NH	F	F	F	Me
III-22	NH	F	F	CF ₃	Me
III-23	NH	Me	F	F	Me
III-24	NH	F	F	Me	Me
III-25	NH	Me	Me	CF ₃	Me
III-26	NH	H	Me	CF ₃	Me
III-27	NH	CF ₃	Me	H	Me
III-28	NH	H	H	Me	Me
I-43	N-Me	CF ₃	CF ₃	H	Me
I-44	N-Me	H	H	H	Me
I-45	N-Me	H	CF ₃	H	Me
I-46	N-Me	H	H	CF ₃	Me
I-47	N-Me	F	F	H	Me
I-48	N-Me	H	H	F	Me
I-49	N-Me	F	F	F	Me
I-50	N-Me	F	F	CF ₃	Me
I-51	N-Me	Me	F	F	Me
I-52	N-Me	F	F	Me	Me
I-53	N-Me	Me	Me	CF ₃	Me
I-54	N-Me	H	Me	CF ₃	Me
I-55	N-Me	CF ₃	Me	H	Me
I-56	N-Me	H	H	Me	Me
I-57	N-C(O)Me	CF ₃	CF ₃	H	Me
I-58	N-C(O)Me	H	H	H	Me

I-59	N-C(O)Me	H	CF ₃	H	Me
I-60	N-C(O)Me	H	H	CF ₃	Me
I-61	N-C(O)Me	F	F	H	Me
I-62	N-C(O)Me	H	H	F	Me
I-63	N-C(O)Me	F	F	F	Me
I-64	N-C(O)Me	F	F	CF ₃	Me
I-65	N-C(O)Me	Me	F	F	Me
I-66	N-C(O)Me	F	F	Me	Me
I-67	N-C(O)Me	Me	Me	CF ₃	Me
I-68	N-C(O)Me	H	Me	CF ₃	Me
I-69	N-C(O)Me	CF ₃	Me	H	Me
I-70	N-C(O)Me	H	H	Me	Me
I-71	N-C(O)Me	CF ₃	CF ₃	H	H
I-72	N-C(O)Me	H	H	H	H
I-73	N-C(O)Me	H	CF ₃	H	H
I-74	N-C(O)Me	H	H	CF ₃	H
I-75	N-C(O)Me	F	F	H	H
I-76	N-C(O)Me	H	H	F	H
I-77	N-C(O)Me	F	F	F	H
I-78	N-C(O)Me	F	F	CF ₃	H
I-79	N-C(O)Me	Me	F	F	H
I-80	N-C(O)Me	F	F	Me	H
I-81	N-C(O)Me	Me	Me	CF ₃	H
I-82	N-C(O)Me	H	Me	CF ₃	H
I-83	N-C(O)Me	CF ₃	Me	H	H
I-84	N-C(O)Me	H	H	Me	H
II-15	O	CF ₃	CF ₃	H	Me
II-16	O	H	H	H	Me
II-17	O	H	CF ₃	H	Me
II-18	O	H	H	CF ₃	Me
II-19	O	F	F	H	Me
II-20	O	H	H	F	Me
II-21	O	F	F	F	Me
II-22	O	F	F	CF ₃	Me
II-23	O	Me	F	F	Me
II-24	O	F	F	Me	Me
II-25	O	Me	Me	CF ₃	Me
II-26	O	H	Me	CF ₃	Me
II-27	O	CF ₃	Me	H	Me
II-28	O	H	H	Me	Me

Me=метил,

tBu=трет-бутил.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению применяют в комбинации с приемлемым с точки зрения сельского хозяйства вспомогательным веществом. В частности, представлена композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество. Также может упоминаться агрохимическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении представлен способ улучшения выносливости растения в отношении стресса, вызванного абиотическими факторами, при этом способ предусматривает применение по отношению к растению, части растения, материалу для размножения растения или месту произрастания растения соединения, композиции или смеси согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления стресс, вызванный абиотическими факторами, представляет собой холодовой стресс, стресс, вызванный засолением, и/или осмотический стресс.

В настоящем изобретении представлен способ регуляции или улучшения роста растения, при этом способ предусматривает применение по отношению к растению, части растения, материалу для размножения растения или месту произрастания растения соединения, композиции или смеси согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления рост растений регулируют или улучшают в том случае, если растение подвергается условиям стресса, вызванного абиотическими факторами.

В настоящем изобретении также представлен способ стимуляции прорастания семени или появления всходов растения, предусматривающий применение по отношению к семени или месту, содержащему семя, соединения, композиции или смеси по настоящему изобретению. Прорастание или появление всходов стимулируются, например, в форме более быстрого или более равномерного прорастания или появления всходов.

В настоящем изобретении также представлен способ защиты растения от фитотоксических эффектов химических веществ, предусматривающий применение по отношению к растению, части растения, материалу для размножения растения или месту произрастания растения соединения, композиции или смеси по настоящему изобретению.

Соответственно, соединение или композицию применяют в количестве, достаточном для обеспечения требуемой реакции.

В соответствии с настоящим изобретением "регуляция или улучшение роста сельскохозяйственной культуры" означает улучшение мощности растений, улучшение качества растений, улучшенную выносливость в отношении стрессовых факторов и/или улучшенный коэффициент использования ресурсов.

"Улучшение мощности растения" означает, что определенные признаки являются улучшенными качественно или количественно по сравнению с таким же признаком у контрольного растения, которое было выращено в таких же условиях без применения способа по настоящему изобретению. Такие признаки включают без ограничения раннее и/или улучшенное прорастание, улучшенную всхожесть, возможность использовать меньшее количество семян, увеличенный рост корней, более развитую корневую систему, повышенное образование корневых клубеньков, увеличенный рост побегов, увеличенное кущение, более сильные побеги, более продуктивные побеги, повышенную или улучшенную густоту стояния растений, меньшее "падение" растений (полегание), увеличение и/или улучшение высоты растений, увеличение массы растений (свежей или сухой), более крупные листовые пластинки, более зеленый цвет листа, повышенное содержание пигментов, повышенную фотосинтетическую активность, более раннее цветение, более длинные метелки, раннее созревание зерна, увеличенный размер семян, плодов или стручков, увеличенное количество стручков или колосов, увеличенное количество семян на стручок или колос, увеличенную массу семян, увеличенный налив семян, меньшее количество опавших нижних листьев, задержку старения, улучшенную жизнеспособность растения, увеличенные уровни аминокислот в запасующих тканях и/или меньшее количество необходимых ресурсов (например, меньшее количество необходимых удобрений, воды и/или трудовых затрат). Растение с улучшенной мощностью может характеризоваться улучшением любого из вышеупомянутых признаков, или любой комбинации, или двух или более из вышеупомянутых признаков.

"Улучшение качества растений" означает, что определенные признаки являются улучшенными качественно или количественно по сравнению с тем же признаком у контрольного растения, которое было выращено в таких же условиях без применения способа по настоящему изобретению. Такие признаки включают без ограничения улучшенный внешний вид растения, уменьшенное количество этилена (уменьшенное образование и/или подавление рецепции), улучшенное качество собранного материала, например семян, плодов, листьев, овощей (такое улучшенное качество может проявляться как улучшенный внешний вид собранного материала), улучшенное содержание углеводов (например, повышенные количества сахара и/или крахмала, улучшенный сахарокислотный коэффициент, уменьшение количества редуцирующих Сахаров, повышенный показатель выработки сахара), улучшенное содержание белка, улучшенное содержание и состав масла, улучшенную питательную ценность, уменьшение количества непитательных соединений, улучшенные органолептические свойства (например, улучшенные вкусовые свойства) и/или увеличенную пользу для здоровья потребителя (например, повышенные уровни витаминов и антиоксидантов), улучшенные послеуборочные свойства (например, увеличенные срок хранения и/или стабильность при хранении, облегченная способность поддаваться переработке, облегченное извлечение соединений), более однородное развитие сельскохозяйственной культуры (например, синхронизированные всхожесть, цветение и/или плодоношение растений) и/или улучшенное качество семян (например, для применения в следующих сезонах). Растение с улучшенным качеством может характеризоваться улучшением любого из вышеупомянутых признаков, или любой комбинации, или двух или более из вышеупомянутых признаков.

"Улучшенная выносливость в отношении стрессовых факторов" означает, что определенные признаки являются улучшенными качественно или количественно по сравнению с таким же признаком у контрольного растения, которое было выращено в таких же условиях без применения способа по настоящему изобретению. Такие признаки включают без ограничения повышенную выносливость и/или устойчивость к биотическим и/или абиотическим стрессовым факторам, в частности к абиотическим стрессовым факторам, которые обуславливают субоптимальные условия роста, таким как засуха (например, любой стресс, который приводит к недостатку содержания воды в растениях, недостаточной способности поглощать воду или к снижению обеспечения растений водой), воздействие холода, воздействие тепла, осмотический стресс, стресс, обусловленный УФ-излучением, затопление, повышенная засоленность (например, почвы), увеличенное воздействие минералов, воздействие озона, воздействие сильного освещения и/или ограниченная доступность питательных веществ (например, азотных и/или фосфорных питательных веществ). Растение с улучшенной выносливостью к стрессовым факторам может характеризоваться улучшением любого из вышеупомянутых признаков, или любой комбинации, или двух или более из вышеупомянутых признаков. В случае засухи и стресса, вызванного недостатком питательных веществ, такие улучшенные показатели выносливости могут быть обусловлены, например, более эффективным поглощением, использованием или удержанием воды и питательных веществ. В частности, соединения или композиции по настоящему изобретению применимы в улучшении выносливости к стрессу, вызванному засухой.

"Улучшенный коэффициент использования ресурсов" означает, что растения способны расти более эффективно, используя данные уровни ресурсов, по сравнению с ростом контрольных растений, которые выращиваются при таких же условиях без применения способа по настоящему изобретению. В частности, ресурсы включают без ограничения удобрение (например, азотное, фосфорное, калийное и микроэлементы), световое излучение и воду. Растение с улучшенным коэффициентом использования ресурсов может характеризоваться улучшенным использованием любого из вышеупомянутых ресурсов или любой комбинации двух или более из вышеупомянутых ресурсов.

Другие эффекты регуляции или улучшения роста сельскохозяйственной культуры включают уменьшение высоты растения или снижение кущения, которые являются полезными свойствами для сельскохозяйственных культур или условий, для которых необходимо наличие меньшего количества биомассы и меньшего количества побегов.

Любое или все из перечисленных выше улучшений сельскохозяйственных культур могут привести к улучшенной урожайности за счет улучшения, например, физиологии растений, роста и развития растений и/или строения растений. В контексте настоящего изобретения "урожай" включает без ограничения (i) увеличение продуцирования биомассы, урожая зерна, содержания крахмала, содержания масла и/или содержания белка, что может являться результатом (a) увеличения количества, продуцируемого растением *per se*, или (b) улучшенной способности к сбору растительного материала, (ii) улучшение состава собираемого материала (например, улучшенные сахарокислотные коэффициенты, улучшенный состав масла, повышенная питательная ценность, уменьшение количества непитательных соединений, увеличенная польза для здоровья потребителя) и/или (iii) увеличенную/облегченную возможность сбора сельскохозяйственной культуры, улучшенную способность сельскохозяйственной культуры поддаваться переработке и/или лучшие значения стабильности при хранении/срока хранения. Повышенная урожайность сельскохозяйственного растения означает, что если имеется возможность выполнять количественное измерение, то урожайность продукта соответствующего растения повышена на измеряемое количество по сравнению с урожайностью такого же продукта растения, полученного в таких же условиях, но без применения настоящего изобретения. В соответствии с настоящим изобретением предпочтительно, чтобы урожай повышался на по меньшей мере 0,5%, более предпочтительно на по меньшей мере 1%, еще более предпочтительно на по меньшей мере 2% и еще более предпочтительно на по меньшей мере 4%, предпочтительно на 5% или даже больше.

Любое или все из перечисленных выше улучшений сельскохозяйственной культуры также могут привести к более рациональному использованию земли, т.е. земля, которая ранее была недоступной или недостаточно оптимальной для возделывания, может стать доступной. Например, растения, которые демонстрируют повышенную способность к выживанию в условиях засухи, можно культивировать в районах с недостаточно оптимальным количеством атмосферных осадков, например, возможно, граничащих с пустыней или находящихся даже в самой пустыне.

В одном аспекте настоящего изобретения улучшения сельскохозяйственной культуры осуществляют фактически в отсутствие воздействия вредителей, и/или заболеваний, и/или стресса, вызванного абиотическими факторами. В дополнительном аспекте настоящего изобретения улучшения в отношении мощности растения, выносливости к стрессу, качества и/или урожайности осуществляют практически в отсутствие воздействия вредителей и/или заболеваний. Например, с вредителями и/или заболеваниями можно бороться путем обработки пестицидами, которую применяют до осуществления способа по настоящему изобретению или одновременно с ним. В еще одном аспекте настоящего изобретения улучшения в отношении мощности растения, выносливости к стрессу, качества и/или урожая осуществляют в отсутствие воздействия вредителей и/или заболеваний. В дополнительном варианте осуществления

улучшения в отношении мощности растения, качества и/или урожая осуществляют в отсутствие или практически в отсутствие стресса, вызванного абиотическими факторами.

Соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно, однако, как правило, их составляют в композиции с применением вспомогательных веществ для составления, таких как носители, растворители и поверхностно-активные средства (SFA). Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно представлена композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления. Также представлена композиция, которая фактически состоит из соединения по настоящему изобретению и приемлемого с точки зрения сельского хозяйства вспомогательного вещества для составления. Также представлена композиция, состоящая из соединения по настоящему изобретению и приемлемого с точки зрения сельского хозяйства вспомогательного вещества для составления.

В настоящем изобретении дополнительно представлена композиция для регуляции роста растений, содержащая соединение по настоящему изобретению и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления. Также представлена композиция для регуляции роста растений, которая фактически состоит из соединения по настоящему изобретению и приемлемого с точки зрения сельского хозяйства вспомогательного вещества для составления. Также представлена композиция для регуляции роста растений, состоящая из соединения по настоящему изобретению и приемлемого с точки зрения сельского хозяйства вспомогательного вещества для составления.

В настоящем изобретении дополнительно представлена композиция для контроля стресса растения, вызванного абиотическими факторами, содержащая соединение по настоящему изобретению и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления. Также представлена композиция для контроля стресса растения, вызванного абиотическими факторами, которая фактически состоит из соединения по настоящему изобретению и приемлемого с точки зрения сельского хозяйства вспомогательного вещества для составления. Также представлена композиция для контроля стресса растения, вызванного абиотическими факторами, состоящая из соединения по настоящему изобретению и приемлемого с точки зрения сельского хозяйства вспомогательного вещества для составления.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена композиция для стимуляции прорастания семян, содержащая соединение по настоящему изобретению и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления. Также представлена композиция для стимуляции прорастания семян, которая фактически состоит из соединения по настоящему изобретению и приемлемого с точки зрения сельского хозяйства вспомогательного вещества для составления. Также представлена композиция для стимуляции прорастания семян, которая состоит из соединения по настоящему изобретению и приемлемого с точки зрения сельского хозяйства вспомогательного вещества для составления.

Композиция может быть представлена в форме концентратов, которые разбавляют перед применением, хотя также можно производить готовые к применению композиции. Конечное разбавление обычно выполняют с использованием воды, но также его можно выполнять с использованием вместо воды или в дополнение к воде, например, жидких удобрений, питательных микроэлементов, биологических организмов, масла или растворителей.

Как правило, композиции содержат от 0,1 до 99% по весу, в частности от 0,1 до 95% по весу, соединений по настоящему изобретению и от 1 до 99,9% по весу вспомогательного вещества для составления, которое предпочтительно включает в себя от 0 до 25% по весу поверхностно-активного вещества.

Композиции можно выбрать из множества типов составов, многие из которых известны из Руководства по разработке и применению спецификаций FAO по препаратам для защиты растений (Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, 5th Edition, 1999). Таковые включают распыляемые порошки (DP), растворимые порошки (SP), водорастворимые гранулы (SG), диспергируемые в воде гранулы (WG), смачиваемые порошки (WP), гранулы (GR) (с медленным или быстрым высвобождением), растворимые концентраты (SL), смешиваемые с маслом жидкости (OL), жидкости, применяемые в сверхнизком объеме (UL), эмульгируемые концентраты (EC), диспергируемые концентраты (DC), эмульсии (как типа "масло в воде" (EW), так и типа "вода в масле" (EO)), микроэмульсии (ME), суспензионные концентраты (SC), аэрозоли, капсульные суспензии (CS) и составы для обработки семян. Выбранный тип состава в любом случае будет зависеть от конкретной предусматриваемой цели и физических, химических и биологических свойств соединения по настоящему изобретению.

Распыляемые порошки (DP) можно получать путем смешивания соединения по настоящему изобретению с одним или несколькими твердыми разбавителями (например, природными глинами, каолином, пирофиллитом, бентонитом, оксидом алюминия, монтмориллонитом, кизельгуром, мелом, диатомовыми землями, фосфатами кальция, карбонатами кальция и магния, серой, известью, тонкодисперсными порошками, тальком и другими органическими и неорганическими твердыми носителями) и механического измельчения смеси в тонкодисперсный порошок.

Растворимые порошки (SP) можно получать путем смешивания соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими водорастворимыми неорганическими солями (такими как бикарбонат натрия, карбонат натрия или сульфат магния) или одним или несколькими водорастворимыми органиче-

скими твердыми веществами (такими как полисахарид) и необязательно с одним или несколькими смачивающими средствами, одним или несколькими диспергирующими средствами или смесью указанных средств для улучшения диспергируемости/растворимости в воде. Затем смесь измельчают до тонкодисперсного порошка. Подобные композиции можно также гранулировать с образованием водорастворимых гранул (SG).

Смачиваемые порошки (WP) можно получать путем смешивания соединения по настоящему изобретению с одним или несколькими твердыми разбавителями или носителями, одним или несколькими смачивающими средствами, и предпочтительно с одним или несколькими диспергирующими средствами, и необязательно с одним или несколькими суспендирующими средствами для облегчения диспергирования в жидкостях. Затем смесь измельчают до тонкодисперсного порошка. Подобные композиции также можно гранулировать с образованием диспергируемых в воде гранул (WG).

Гранулы (GR) могут быть образованы или путем гранулирования смеси соединения по настоящему изобретению и одного или нескольких порошкообразных твердых разбавителей или носителей, или из предварительно образованных пустых гранул путем абсорбирования соединения по настоящему изобретению (или его раствора в подходящем средстве) пористым гранулированным материалом (таким как пемза, аттапульгитовые глины, фуллерова земля, кизельгур, диатомовые земли или измельченные стержни кукурузных початков), либо путем адсорбирования соединения по настоящему изобретению (или его раствора в подходящем средстве) твердым зернистым материалом (таким как пески, силикаты, минеральные карбонаты, сульфаты или фосфаты) и высушивания в случае необходимости. Средства, которые обычно применяют для облегчения абсорбции или адсорбции, включают растворители (такие как алифатические и ароматические нефтяные растворители, спирты, эфиры, кетоны и сложные эфиры) и средства, способствующие слипанию (такие как поливинилацетаты, поливиниловые спирты, декстрины, сахара и растительные масла). В гранулы также можно включать одну или несколько других добавок (например, эмульгирующее средство, смачивающее средство или диспергирующее средство).

Диспергируемые концентраты (DC) можно получать путем растворения соединения по настоящему изобретению в воде или органическом растворителе, таком как кетон, спирт или гликолевый эфир. Эти растворы могут содержать поверхностно-активное средство (например, для улучшения разбавления водой или предотвращения кристаллизации в резервуаре опрыскивателя).

Эмульгируемые концентраты (EC) или эмульсии типа "масло в воде" (EW) можно получать путем растворения соединения по настоящему изобретению в органическом растворителе (необязательно содержащем одно или несколько смачивающих средств, одно или несколько эмульгирующих средств или смесь указанных средств). Подходящие органические растворители для применения в EC включают ароматические углеводороды (такие как алкилбензолы или алкилнафталины, к примеру, SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 и SOLVESSO 200; SOLVESSO является зарегистрированной торговой маркой), кетоны (такие как циклогексанон или метилциклогексанон) и спирты (такие как бензиловый спирт, фурфуролил-овый спирт или бутанол), N-алкилпирролидоны (такие как N-метилпирролидон или N-октилпирролидон), диметиламины жирных кислот (такие как диметиламид C₈-C₁₀ жирной кислоты) и хлорированные углеводороды. EC-продукт может самопроизвольно образовывать эмульсию при добавлении в воду с получением эмульсии, обладающей достаточной стабильностью, что позволяет наносить ее распылением с помощью соответствующего оборудования.

Получение EW предусматривает получение соединения по настоящему изобретению либо в виде жидкости (если оно не представляет собой жидкость при комнатной температуре, то оно может быть расплавлено при надлежащей температуре, обычно ниже 70°C), либо в растворе (путем растворения в соответствующем растворителе), а затем эмульгирование полученной в результате жидкости или раствора в воде, содержащей одно или несколько SFA, с высоким сдвиговым усилием с получением эмульсии. Подходящие растворители для применения в EW включают растительные масла, хлорированные углеводороды (такие как хлорбензолы), ароматические растворители (такие как алкилбензолы или алкилнафталины) и другие соответствующие органические растворители, которые характеризуются низкой водорастворимостью.

Микроэмульсии (ME) можно получать посредством смешивания воды со смесью одного или нескольких растворителей с одним или несколькими SFA с самопроизвольным получением термодинамически стабильного изотропного жидкого состава. Соединение по настоящему изобретению исходно присутствует либо в воде, либо в смеси растворитель/SFA. Подходящие растворители для применения в ME включают описанные в данном документе выше для применения в EC или в EW. ME может представлять собой систему либо "масло в воде", либо "вода в масле" (представленная система может быть определена путем измерений электрической проводимости) и может быть подходящей для смешивания водорастворимых и маслорастворимых пестицидов в этом же составе. ME является подходящей для разбавления в воде, при этом она либо остается в виде микроэмульсии, либо образует обычную эмульсию типа "масло в воде".

Суспензионные концентраты (SC) могут содержать водные или неводные суспензии тонкоизмельченных нерастворимых твердых частиц соединения по настоящему изобретению. SC можно получить путем помола твердого соединения по настоящему изобретению в приемлемой среде в шаровой или би-

серной мельнице необязательно с одним или несколькими диспергирующими средствами с получением тонкодисперсной суспензии данного соединения. В композицию можно включать одно или несколько смачивающих средств, а также можно включать суспендирующее средство для снижения скорости оседания частиц. Как альтернатива, соединение по настоящему изобретению можно подвергнуть сухому помолу и добавлять в воду, содержащую средства, описанные в данном документе выше, с получением требуемого конечного продукта.

Аэрозольные составы содержат соединение по настоящему изобретению и приемлемый газ-вытеснитель (например, н-бутан). Соединение по настоящему изобретению можно также растворять или диспергировать в подходящей среде (например, в воде или смешивающейся с водой жидкости, такой как н-пропанол) с получением композиций для применения в работающих при нормальном давлении насосах для опрыскивания, приводимых в действие вручную.

Капсульные суспензии (CS) можно получать с применением способа, аналогичного способу, применяемому для получения EW-составов, но с дополнительной стадией полимеризации с получением водной дисперсии масляных мелких капель, в которой каждая масляная мелкая капля заключена в полимерную оболочку и содержит соединение по настоящему изобретению и необязательно носитель или разбавитель для него. Полимерную оболочку можно получать либо путем осуществления реакции межфазной поликонденсации, либо с помощью процедуры коацервации. Композиции могут обеспечивать контролируемое высвобождение соединения по настоящему изобретению, и их можно применять для обработки семян. Соединение по настоящему изобретению можно также составлять в биологически разлагаемой полимерной матрице с обеспечением медленного контролируемого высвобождения соединения.

Композиция может включать одну или несколько добавок для улучшения биологической эффективности композиции, например, путем улучшения смачивания, удержания или распределения на поверхностях; устойчивости к дождю на обработанных поверхностях, или поглощения, или подвижности соединения по настоящему изобретению. Такие добавки включают поверхностно-активные средства (SFA), добавки для опрыскивания на основе масел, например определенные минеральные масла или природные растительные масла (такие как соевое и рапсовое масло) и их смеси с другими вспомогательными веществами, усиливающими биологическое действие (ингредиенты, которые могут модифицировать активность соединения по настоящему изобретению или способствовать ее проявлению).

Смачивающие средства, диспергирующие средства и эмульгирующие средства могут представлять собой SFA катионного, анионного, амфотерного или неионогенного типа.

Подходящие SFA катионного типа включают четвертичные аммониевые соединения (например, бромид цетилтриметиламмония), имидазолины и соли аминов.

Подходящие анионные SFA включают соли щелочных металлов жирных кислот, соли алифатических сложных моноэфиров серной кислоты (например, лаурилсульфат натрия), соли сульфонированных ароматических соединений (например, додецилбензолсульфонат натрия, додецилбензолсульфонат кальция, бутилнафталинсульфонат и смеси диизопропил- и триизопропилнафталинсульфонатов натрия), сульфаты эфиров, сульфаты эфиров спиртов (например, лаурет-3-сульфат натрия), эфиркарбоксилаты (например, лаурет-3-карбоксилат натрия), сложные эфиры фосфорной кислоты (продукты реакции между одним или несколькими жирными спиртами и фосфорной кислотой (преимущественно сложные моноэфиры) или пентаоксидом фосфора (преимущественно сложные диэфиры), например, в ходе реакции между лауриловым спиртом и тетрафосфорной кислотой; дополнительно эти продукты могут быть этоксифицированы), сульфосукцинаматы, парафин- или олефинсульфонаты, таураты и лигносульфонаты.

Подходящие SFA амфотерного типа включают бетаины, пропионаты и глицилаты.

Подходящие SFA неионогенного типа включают продукты конденсации алкиленоксидов, таких как этиленоксид, пропиленоксид, бутиленоксид или их смеси, с жирными спиртами (такими как олеиловый спирт или цетиловый спирт) или с алкилфенолами (такими как октилфенол, нонилфенол или октилкрезол); неполные сложные эфиры, полученные из длинноцепочечных жирных кислот или ангидридов гексита; продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом; блок-сополимеры (содержащие этиленоксид и пропиленоксид); алканамины; сложные эфиры с простой структурой (например, сложные эфиры жирной кислоты и полиэтиленгликоля); аминоксиды (например, лаурилдиметиламиноксид) и лецитины.

Подходящие суспендирующие средства включают гидрофильные коллоиды (такие как полисахариды, поливинилпирролидон или натрий-карбоксиметилцеллюлозу) и набухающие глины (такие как бентонит или аттапульгит).

Соединение или композицию по настоящему изобретению можно применять в отношении растения, части растения, органа растения, материала для размножения растения или места произрастания растения.

Термин "растения" относится ко всем физическим частям растения, включая семена, проростки, побеги, корни, клубни, стебли, черешки, листья и плоды.

Термин "место произрастания", используемый в данном документе, означает поля, в которых или на которых выращивают растения, или куда высевают семена культивируемых растений, или где семя

будет помещено в почву. Он включает почву, семена и проростки, а также укоренившиеся зеленые растения.

Термин "материал для размножения растения" обозначает все генеративные части растения, например семена или вегетативные части растений, такие как черенки и клубни. Он включает семена в узком смысле, а также корни, плоды, клубни, луковицы, корневища и части растений.

Применение обычно осуществляют посредством распыления композиции, как правило, с помощью установленного на тракторе опрыскивателя для больших площадей, но также можно применять и другие способы, такие как распыление (для порошков), капельный полив или орошение. Как альтернатива, композицию можно вносить в борозду или непосредственно наносить на семена до посева или в ходе него.

Соединение или композицию по настоящему изобретению можно применять до появления всходов или после появления всходов. Соответственно, если композицию применяют для регуляции роста культурных растений или повышения выносливости в отношении стресса, вызванного абиотическими факторами, ее можно применять после появления всходов сельскохозяйственной культуры. Если композицию применяют для стимуляции прорастания семян, то ее можно применять до появления всходов.

В настоящем изобретении представлено применение соединений или композиций по настоящему изобретению в отношении материала для размножения растения до, во время или после посева или в любой комбинации этих действий.

Несмотря на то, что активные ингредиенты можно применять в отношении материала для размножения растения в любом физиологическом состоянии, единый подход представляет собой применение семян в достаточно устойчивом состоянии во избежание повреждения в ходе процесса обработки. Как правило, семена собирали с поля, извлекали из растения и отделяли от любого из початка, стебля, наружной шелухи и окружающей мякоти или другого материала растения, не относящегося к семенам. Предпочтительно, семена должны быть биологически стабильными в такой степени, чтобы обработка не вызывала биологических повреждений в отношении семян. Считается, что обработку можно применять в отношении семян в любое время между сбором семян и посевом семян, в том числе в ходе процесса посева.

Способы применения активных ингредиентов или обработки ими материала для размножения растения или места высевания известны из уровня техники и включают протравливание, нанесение покрытия, пеллетирование и замачивание, а также внесение в ящик в орошаемом питомнике, внесение в борозду, пропитывание почвы, введение в почву, капельное орошение, нанесение посредством разбрызгивателей или центральной дождевальной машины с поливом в движении по кругу или внесение в почву (вразброс или полосами). Как альтернатива или дополнительно, активные ингредиенты можно применять в отношении подходящего субстрата, высеваемого вместе с материалом для размножения растения.

Нормы применения соединений по настоящему изобретению могут варьироваться в широких пределах и зависеть от характера почвы, способа применения (довсходовое или послевсходовое; протравливание семян; внесение в борозду для семян; применение при беспашотной обработке почвы и т.д.), культурного растения, преобладающих климатических условий и других факторов, определяемых способом применения, временем применения и целевой сельскохозяйственной культурой. Для внекорневого применения или применения путем орошения соединения по настоящему изобретению в соответствии с настоящим изобретением, как правило, применяют при норме от 1 до 2000 г/га, в частности от 5 до 1000 г/га. Для обработки семян норма применения, как правило, составляет от 0,0005 до 150 г на 100 кг семян.

Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять в отношении двудольных или однодольных сельскохозяйственных культур. Культуры полезных растений, в отношении которых можно применять композицию согласно настоящему изобретению, включают многолетние и однолетние культуры, такие как ягодные растения, например разновидности ежевики, черники, клюквы, малины и клубники; зерновые, например ячмень, маис (кукуруза), просо, овес, рис, рожь, сорго, тритикале и пшеница; волокнистые растения, например хлопчатник, лен, конопля, джут и сизаль; полевые культуры, например сахарная и кормовая свекла, кофе, хмель, горчица, масличный рапс (канола), мак, сахарный тростник, подсолнечник, чай и табак; фруктовые деревья, например яблоня, абрикос, авокадо, банан, вишня, цитрус, нектарин, персик, груша и слива; злаковые травы, например бермудская трава, мятлик, полевица, эремохлоя змеехвостая, овсяница, плевел, августинова трава и цойсия японская; зелень, такая как базилик, бурачник, шнитт-лук, кориандр, лаванда, любисток, мята, орегано, петрушка, розмарин, шалфей и тимьян; бобовые, например разновидности фасоли, чечевицы, гороха и сои; орехи, например миндаль, кешью, земляной орех, лещина, арахис, pekan, фисташковое дерево и грецкий орех; пальмы, например масличная пальма; декоративные растения, например цветы, кустарники и деревья; другие деревья, например какао-дерево, кокосовая пальма, оливковое дерево и каучуковое дерево; овощи, например спаржа, баклажан, брокколи, капуста, морковь, огурец, чеснок, салат-латук, кабачок, дыня, окра, лук репчатый, перец, картофель, тыква, ревень, шпинат и томат; а также виноградные, например разновидности винограда.

Следует понимать, что сельскохозяйственные культуры также включают те сельскохозяйственные культуры, которые существуют в природе, полученные традиционными способами селекции или полученные с помощью генной инженерии. Они включают сельскохозяйственные культуры, которые харак-

теризуются так называемыми привнесенными признаками (например, улучшенной стойкостью при хранении, более высокой питательной ценностью и улучшенными вкусоароматическими качествами).

Под сельскохозяйственными культурами также следует понимать те сельскохозяйственные культуры, которым придали выносливость к гербицидам, таким как бромексинил, или к классам гербицидов, таким как ALS-, EPSPS-, GS-, HPPD- и PPO-ингибиторы. Примером сельскохозяйственной культуры, которой придали выносливость к имидазолинонам, например имазамоксу, с помощью традиционных способов селекции, является сурепица Clearfield® (канола). Примеры сельскохозяйственных культур, которым с помощью способов генной инженерии придали выносливость к гербицидам, включают, например, устойчивые к глифосату и глюфосинату сорта маиса, коммерчески доступные под торговыми названиями RoundupReady®, Herculex I® и LibertyLink®.

Под сельскохозяйственными культурами также следует понимать те, которые по природе являются устойчивыми или которым придали устойчивость к вредным насекомым. Они включают растения, трансформированные с использованием технологий рекомбинантной ДНК, например, так, что они способны синтезировать один или несколько токсинов избирательного действия, таких как те, которые известны, например, у токсин-продуцирующих бактерий. Примеры токсинов, которые можно экспрессировать, включают δ -эндотоксины, вегетативные инсектицидные белки (Vip), инсектицидные белки бактерий, колонизирующих нематод, и токсины, продуцируемые скорпионами, паукообразными, осами и грибами.

Примером сельскохозяйственной культуры, которая была модифицирована таким образом, чтобы экспрессировать токсин *Bacillus thuringiensis*, является Bt-маис KnockOut® (Syngenta Seeds). Примером сельскохозяйственной культуры, содержащей несколько генов, которые придают устойчивость к насекомым и, таким образом, экспрессируют несколько токсинов, является VipCot® (Syngenta Seeds). Сельскохозяйственные культуры или их семенной материал также могут быть устойчивыми к нескольким типам вредителей (так называемые трансгенные объекты с пакетированными генами, если созданы путем генетической модификации). Например, растение может обладать способностью к экспрессии инсектицидного белка, являясь одновременно выносливым к гербицидам, например Herculex I® (Dow AgroSciences, Pioneer Hi-Bred International).

Соединения по настоящему изобретению также можно применять для стимуляции прорастания семян растений, не являющихся сельскохозяйственными культурами, например, в качестве части интегрированной программы контроля сорняков. До высевания культуры соединения по настоящему изобретению можно применять для стимулирования прорастания семян сорняков, чтобы сорняки можно было контролировать с применением неселективного гербицида, не вызывая проблем фитотоксичности для культуры.

Обычно производитель при возделывании сельскохозяйственной культуры будет применять одно или несколько других агрономических химических или биологических веществ в дополнение к соединению или композиции по настоящему изобретению. Также представлена смесь, содержащая соединение или композицию по настоящему изобретению и дополнительный активный ингредиент.

Примеры агрономических химических или биологических веществ включают пестициды, например акарициды, бактерициды, фунгициды, гербициды, инсектициды, нематоциды, регуляторы роста растений, средства для повышения урожайности, антитоты, а также питательные вещества для растений и удобрения для растений. Примеры подходящих компонентов смешивания можно найти в Pesticide Manual, 15-е издание (опубл. British Crop Protection Council). Такие смеси можно применять в отношении растения, материала для размножения растения или места произрастания растения либо одновременно (например, в качестве предварительно составленной смеси или баковой смеси), либо последовательно в подходящих временных рамках. Совместное применение пестицидов в соответствии с настоящим изобретением обладает дополнительным преимуществом, которое заключается в сведении к минимуму затрачиваемого фермером времени на применение продуктов в отношении сельскохозяйственных культур. Комбинация может также охватывать конкретные признаки растения, которые включены в растение с использованием любых средств, например, с использованием традиционной селекции или генетической модификации.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения формулы (I), (II), (II-1), (II-1a), (II-1b), (III), (III-1), (III-1a) или (III-1b) или композиции, содержащей соединение согласно формуле (I), (II), (II-1), (II-1a), (II-1b), (III), (III-1), (III-1a) или (III-1b), и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления для улучшения выносливости растения в отношении стресса, вызванного абиотическими факторами, регуляции или улучшения роста растения, стимуляции прорастания семени и/или защиты растения от фитотоксических эффектов химических веществ.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения, композиции или смеси по настоящему изобретению для стимулирования прорастания семян и/или появления всходов, например, в форме более быстрого или более равномерного прорастания или появления всходов.

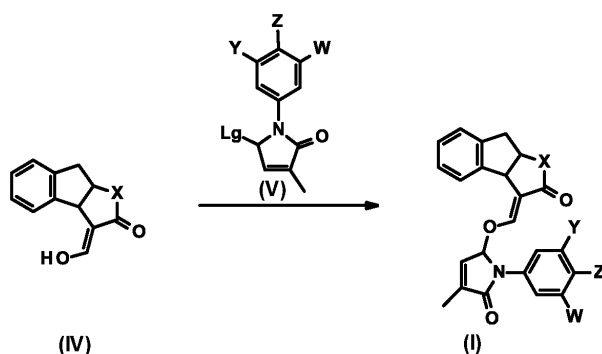
В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения, композиции или смеси по настоящему изобретению для улучшения выносливости растения в отношении стресса, вызванного абио-

тическими факторами. В одном варианте осуществления стресс, вызванный абиотическими факторами, представляет собой холодовой стресс, стресс, вызванный засолением, и/или осмотический стресс.

Также предусмотрено применение соединения, композиции или смеси по настоящему изобретению для улучшения выносливости растения в отношении стресса, вызванного абиотическими факторами, регуляции или улучшения роста растения, стимуляции прорастания семени и/или защиты растения от фитотоксических эффектов химических веществ.

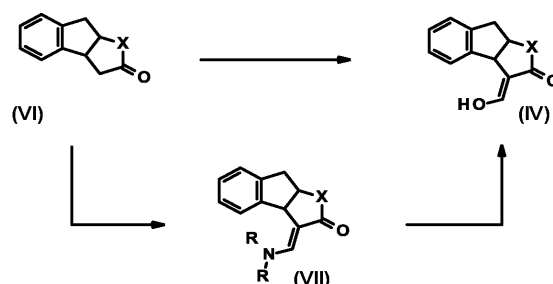
Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью следующих способов.

Схема реакции 1:



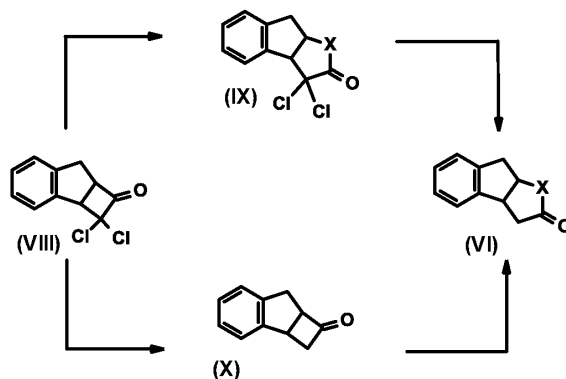
Соединения формулы (I) можно получать из соединений формулы (IV) путем осуществления реакции с соединением формулы (V) и соединением (V) в присутствии основания, такого как трет-бутилат калия или трет-бутилат натрия, в присутствии или в отсутствие краун-эфира для активирования основания. Реакцию также можно осуществлять в присутствии каталитического или стехиометрического количества соли йода, такой как иодид калия или иодид тетрабутиламмония. Соединения формулы (I) можно получать с помощью способа, подобного описанному в WO 2012/080115 ($X=NR$) и GB 1591374 ($X=O$).

Схема реакции 2:



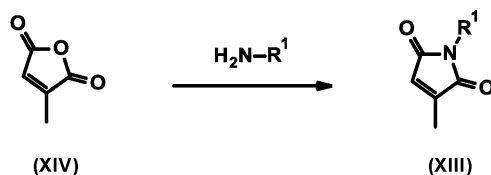
Соединение формулы (IV) можно получать из соединения формулы (VIb/c) посредством осуществления реакции с производным сложного эфира муравьиной кислоты, таким как метилформиат, в присутствии основания, такого как диизопропиламид лития, трет-бутилат калия или трет-бутилат натрия, и после замещения азотом, в случае если $X=NR^1$, с R^1 , представляющим собой водород (VIa). Как альтернатива, соединения формулы (IV) можно получать из соединения формулы (VII) посредством гидролиза с кислотой, такой как хлороводородная. Соединения формулы (VII) можно получать из соединения формулы (VI) посредством осуществления реакции с реагентом Бредерека (трет-бутоксис(диметиламино)метан), где R представляет собой метил или аналог, и после замещения азотом, в случае если $X=NR^1$, и R^1 представляет собой водород. Соединения формулы (IV) можно получать с помощью способа, подобного описанному в WO 2012/080115 ($X=NR^1$) и GB 1591374 ($X=O$).

Схема реакции 3:



Соединение формулы (VI) можно получать из соединения формулы (IX) посредством осуществления реакции восстановления с использованием органической или неорганической кислоты, такой как

Схема реакции 8:



Соединение формулы (XIII) можно получать из известного и коммерчески доступного соединения формулы (XIV) путем осуществления реакции с амином формулы R^1NH_2 или его соответствующей солью с помощью нагревания в спиртовом растворителе или уксусной кислоте. Соединения формулы (XIII) можно получать с помощью способа, подобного описанному в WO 2015/128321.

Примеры получения.

Следующие примеры служат для иллюстрирования настоящего изобретения.

Синтез и определение характеристик соединений.

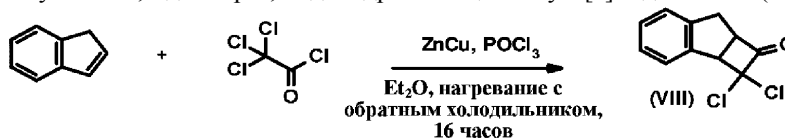
По всему данному разделу используются следующие сокращенные обозначения: s=синглет; bs=широкий синглет; d=дублет; dd=дублет дублетов; dt=дублет триплетов; bd=широкий дублет; t=триплет; td=дублет триплетов; bt=широкий триплет; tt=триплет триплетов, q=квартет, m=мультиплет; Me=метил; Et=этил; Pr=пропил; Bu=бутил; DME=1,2-диметоксиэтан; THF=тетрагидрофуран; М.р.=точка плавления; RT=время удерживания, MH^+ =молекулярный катион (т.е. измеренная молекулярная масса).

Для анализа соединений применяли следующие способы HPLC-MS.

Способ А: спектры регистрировали на масс-спектрометре ZQ от Waters (одноквадрупольный масс-спектрометр), оснащенном источником электрораспыления (полярность: положительные или отрицательные ионы, напряжение на капилляре: 3,00 кВ, напряжение на конусе: 30,00 В, напряжение на экстракторе: 2,00 В, температура источника: 100°C, температура десольватации: 250°C, газовый поток в конусе: 50 л/ч, газовый поток десольватации: 400 л/ч, диапазон масс: 100-900 Да) и Acquity UPLC от Waters (дегазатор растворителя, насос для двухкомпонентных смесей, нагреваемое отделение колонки и детектор на диодной матрице. Колонка: Waters UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 30×2,1 мм, температура: 60°C, расход 0,85 мл/мин; диапазон длин волн DAD (нм): 210-500), градиент растворителя: А=H₂O+5% MeOH+0,05% HCOOH, В=ацетонитрил+0,05% HCOOH; градиент: 0 мин 10% В; 0-1,2 мин 100% В; 1,2-1,50 мин 100% В.

Способ В: спектры регистрировали на масс-спектрометре ZQ от Waters (одноквадрупольный масс-спектрометр), оснащенном источником электрораспыления (полярность: положительные или отрицательные ионы, напряжение на капилляре: 3,00 кВ, напряжение на конусе: 30,00 В, напряжение на экстракторе: 2,00 В, температура источника: 100°C, температура десольватации: 250°C, поток газа в конусе: 50 л/ч, газовый поток десольватации: 400 л/ч, диапазон масс: 100-900 Да) и Acquity UPLC от Waters (дегазатор растворителя, насос для двухкомпонентных смесей, нагреваемое отделение колонки и детектор на диодной матрице. Колонка: Waters UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 30×2,1 мм, температура: 60°C, расход 0,85 мл/мин; диапазон длин волн DAD (нм): 210-500), градиент растворителя: А=H₂O+5% MeOH+0,05% HCOOH, В=ацетонитрил+0,05% HCOOH; градиент: 0 мин 10% В; 0-2,7 мин 100% В; 2,7-3,0 мин 100% В.

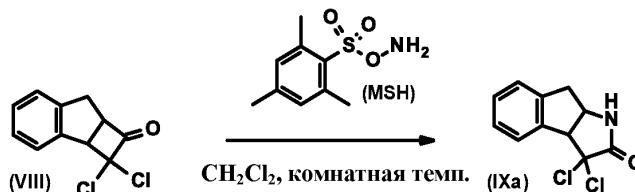
Пример Р1. Получение 2,2-дихлор-7,7а-дигидро-2аН-циклобута[а]инден-1-она (VIII).



В колбу в атмосфере аргона добавляли сухой диэтиловый эфир (450 мл), инден (250 ммоль, 30,1 мл) (450 мл) и комплекс одновалентной меди и цинка (751 ммоль, 96,9 г). К этой суспензии добавляли раствор трихлорацетилхлорида (501 ммоль, 56,5 мл) и оксихлорида фосфора (275 ммоль, 25,9 мл) в диэтиловом эфире (150 мл).

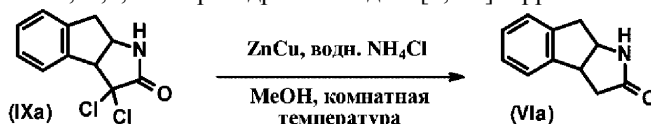
После завершения добавления суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, который промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Затем органическую фазу затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и, наконец, полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения формулы (VIII) в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 97% (242 ммоль, 55,0 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,47 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 4,48-4,57 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,22 (dd, 1H).

Пример Р2. Получение 1,1-дихлор-3,3а,4,8b-тетрагидроиндено[2,1-b]пиррол-2-она (IXa).



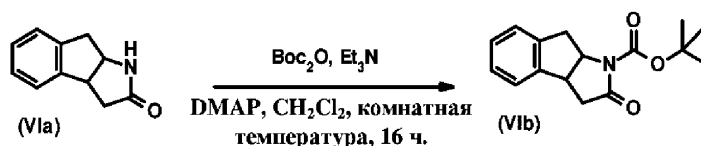
К раствору соединения формулы (VIII) (44 ммоль, 10,0 г) в дихлорметане (290 мл) при комнатной температуре добавляли вещество, известное как мезитилсульфонилгидроксиламин (MSH, 46 ммоль, 9,9 г) (см. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 4127-4132 касательно получения MSH), и некоторое количество Na_2SO_4 . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 дней (через 4 дня добавляли дополнительно 0,5 эквивалента свежеполученного MSH). Затем суспензию фильтровали через Celite® и осадок на фильтре промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении (неочищенный остаток поддерживали в минимальном количестве растворителя вследствие возможного присутствия остаточного MSH) и неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение формулы (IXa) выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 70% (31 ммоль, 7,5 г). LCMS (способ А): RT 0,83 мин; ES+ 243 (M+H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,60 (d, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,13-7,28 (m, 3H), 4,55 (td, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H).

Пример Р3. Получение 3,3а,4,8b-тетрагидро-1H-индено[2,1-b]пиррол-2-она (VIa).



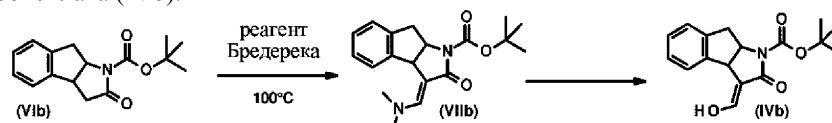
Растворяли соединение формулы (IXa, 8,3 ммоль, 2,0 г) в насыщенном растворе хлорида аммония (41,5 ммоль, 2,2 г) в метаноле (80 мл), затем добавляли комплекс одновалентной меди и цинка (33,2 ммоль, 4,2 г) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через Celite®, осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 3,5 г белого остатка, который суспендировали в EtOAc и промывали несколько раз водой. Затем объединенную водную фазу повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Затем объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения формулы (VIa) в виде белого твердого вещества с выходом 99% (8,2 ммоль, 1,4 г). LCMS (способ А): RT 0,63 мин; ES+ 174 (M+H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,22-7,32 (m, 4H), 6,06 (bs, 1H), 4,53 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,53 (d, 1H).

Пример Р4. Получение трет-бутил-2-оксо-1,3а,4,8b-тетрагидроиндено[2,1-b]пиррол-3-карбоксилата (VIb).



Соединение формулы (VIa, 8,3 ммоль, 1,4 г) растворяли в CH_2Cl_2 (40 мл), а затем к раствору добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (10,0 ммоль, 2,2 г), триметиламин (16,6 ммоль, 2,3 мл), N,N-диметилпиридин-4-амин (0,41 ммоль, 0,05 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем среду промывали с помощью HCl (1 M) и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали раствором NaHCO_3 , высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением соединения формулы (VIb) с количественным выходом (8,4 ммоль, 2,3 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,10-7,22 (m, 4H), 4,80 (td, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 1,49 (s, 9H).

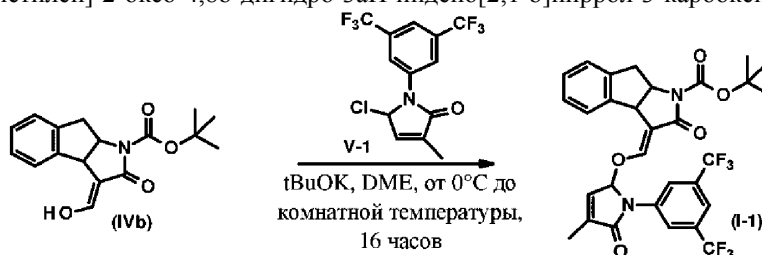
Пример Р5. Получение трет-бутил-(1E)-1-(гидроксиметил)-2-оксо-4,8b-дигидро-3аH-индено[2,1-b]пиррол-3-карбоксилата (IVb).



Соединение формулы (VIb) (11,0 ммоль, 3,3 г) обрабатывали реагентом Бредерек (трет-бутоксис(диметиламино)метан) (34 ммоль, 6,7 г) в атмосфере аргона и реакционную смесь нагревали до 100°C (коричневый раствор) в течение 1 ч 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали водой с последующим промыванием солевым рас-

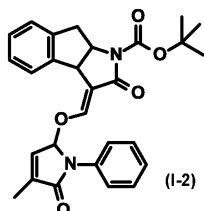
твором, высушивали над Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Затем неочищенный реакционный остаток обрабатывали пентаном и полученное твердое вещество отфильтровывали с получением соединения формулы (VIb) с выходом 90% (10,3 ммоль, 3,4 г). Затем растворяли соединение формулы (VIb) (7,8 ммоль, 2,5 г) в 1,4-диоксане (40,0 мл) и водном растворе хлористоводородной кислоты (1 М, 15,5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 35 мин при комнатной температуре. Добавляли солевой раствор и экстракцию осуществляли с помощью этилацетата. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом натрия, растворители выпаривали и полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением соединения формулы (IVb) с выходом 96% (7,4 ммоль, 2,2 г). LCMS (способ А): RT 0,95 мин; ES- 300 (M-H⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 11,1 (bs, 1H), 7,14-7,34 (m, 4H), 4,95 (td, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 1,61 (s, 9H).

Пример Р6. Получение трет-бутил-(1Е)-1-[[1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-4-метил-5-оксо-2Н-пиррол-2-ил]оксиметилен]-2-оксо-4,8b-дигидро-3aH-индено[2,1-b]пиррол-3-карбоксилата (I-1).

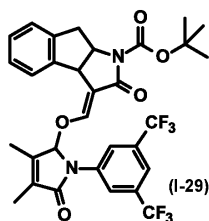


Соединение формулы (IVb, 1,0 ммоль, 0,3 г) суспендировали в безводном 1,2-диметоксиэтаноле (DME, 10 мл) в атмосфере аргона и при 0°C. Вводили одной порцией tBuOK (1,14 ммоль, 0,13 г) и через 30 мин при 0°C добавляли соединение формулы (V-1, 1,01 ммоль, 0,28 г) в виде раствора в 2 мл DME. Среду перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, добавляли 20 мл водного раствора NH_4Cl и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения формулы (I-1) в виде неочищенной смеси диастереоизомеров 1:1 (предполагаемый выход >99%). LCMS (способ А): RT 2,25 мин; ES+ 610 (M+H⁺)

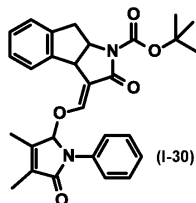
Соединения I-2, I-29, I-30 и I-71 получали с помощью процедуры, подобной описанной в WO 2012/080115.



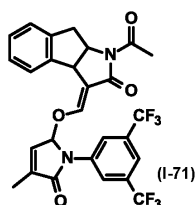
LCMS (способ А): RT 1,13 мин.; ES+ 473 (M+H⁺)



LCMS (способ А): RT 1,31 мин.; ES- 621 (M-H⁺)

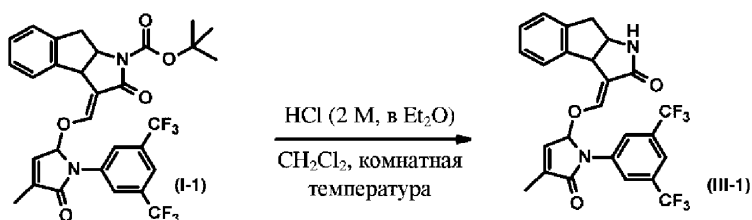


LCMS (способ В): RT 1,95 мин.; ES+ 488 (M+H⁺)



LCMS (способ А): RT 1,20 мин.; ES+ 551 (M+H⁺)

Пример Р7. Получение (1E)-1-[[1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-4-метил-5-оксо-2Н-пиррол-2-ил]оксиметил]-3,3а,4,8b-тетрагидроиндено[2,1-б]пиррол-2-она (III-1).

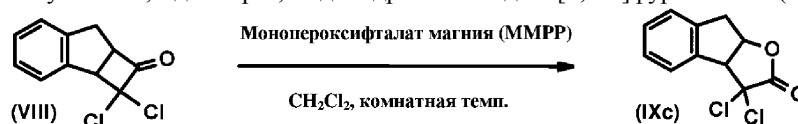


Растворяли соединение формулы (I-1, 3,9 ммоль, 2,4 г) в CH_2Cl_2 (24 мл) в атмосфере аргона и добавляли по каплям HCl (2 М в Et_2O , 10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл). Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 и объединенные органические фракции промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Полученное неочищенное коричневое масло (2,1 г) растворяли в EtOAc (5 мл) и через 2 ч при комнатной температуре образованное твердое вещество собирали, промывали с помощью EtOAc и высушивали в глубоком вакууме. Соединение формулы (III-1) получали в виде белого твердого вещества с выходом 26% (1,03 ммоль, 0,52 г) и в виде смеси диастереоизомеров 1:1. LCMS (способ А): RT 1,11 мин; ES+ 509 (M-H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm (смесь диастереоизомеров) 8,33 (s, 2H), 8,30 (s, 2H), 7,73 (bs, 2H), 7,70 (bs, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 5H), 6,96-7,05 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,91 (bs, 1H), 5,89 (bs, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,37 (t, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,09 (m, 6H).

Соединения III-2, III-15 и III-16 получали с помощью подобной процедуры.

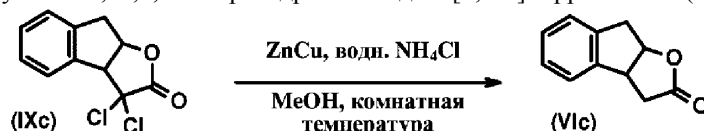
	LCMS (способ А): RT 0,89 мин.; ES+ 373 (M+H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm (смесь стереоизомеров, данные приведены для обоих диастереоизомеров) 7,63 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,08-7,31 (m, 10H), 6,88 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,31 (bs, 1H), 6,28 (bs, 1H), 6,03 (bs, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,34 (t, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,08 (m, 3H), 2,06 (m, 3H).
	LCMS (способ А): RT 1,13 мин.; ES+ 523 (M+H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm (смесь стереоизомеров, данные приведены для обоих диастереоизомеров) 8,32 (bs, 2H), 8,30 (bs, 2H), 7,69 (bs, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,12-7,25 (m, 8H), 7,00 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,47 (bs, 1H), 6,41 (bs, 1H), 6,21 (bs, 1H), 6,18 (bs, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,10 (bs, 3H), 2,07 (bs, 3H), 1,96 (bs, 6H).
	LCMS (способ А): RT 0,95 мин.; ES+ 387 (M+H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm (смесь стереоизомеров, данные приведены для обоих диастереоизомеров) 7,63 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,03-7,30 (m, 11H), 6,85-6,93 (m, 2H), 6,13 (bs, 1H), 6,11 (bs, 1H), 6,08 (bs, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,18-3,27 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Пример Р8. Получение 1,1-дихлор-4,8b-дигидро-3aH-индено[2,1-б]фуран-2-она (IXc).



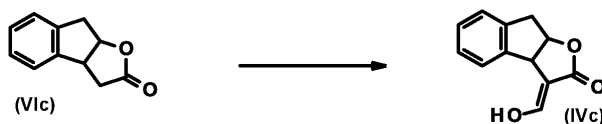
Растворяли соединение формулы (VIII, 26 ммоль, 6,0 г) в метаноле (88 мл) и воде (50 мл), добавляли монопероксифталат магния (66 ммоль, 40,8 г) и полученный раствор нагревали до 40-45°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%) с последующим гашением насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc , объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Соединение формулы (IXc) получали в виде светло-желтого твердого вещества с выходом 79% (21 ммоль, 5,1 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,73 (d, 1H), 7,25-7,42 (m, 3H), 5,52 (t, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,33 (dd, 1H).

Пример Р9. Получение 3,3a,4,8b-тетрагидро-1H-индено[2,1-b]пиррол-2-она (VIc).



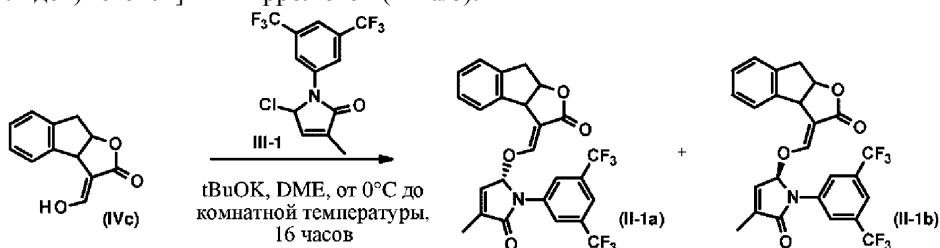
Растворяли соединение формулы (IXc, 21 ммоль, 5,1 г) в насыщенном растворе хлорида аммония (100 ммоль, 5,6 г) в метаноле (200 мл), а затем добавляли комплекс одновалентной меди и цинка (63 ммоль, 8,1 г). Затем полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, фильтровали через Celite® и осадок на фильтре промывали метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле. Соединение формулы (VIc, 17 ммоль, 2,97 ммоль) выделяли в виде бесцветного масла. LCMS (способ А): RT 0,73 мин; ES+ 175 (M-H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,23-7,33 (m, 4H), 5,33 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,77 (d, 1H).

Пример Р10. Получение (1E)-1-(гидроксиметил)-4,8b-дигидро-3aH-индено[2,1-b]фуран-2-она (IVc).



В атмосфере аргона к дегазированному раствору соединения формулы (VIc, 18 ммоль, 3,30 г) и метилформиата (54,0 ммоль, 3,43 мл) в безводном тетрагидрофуране (120 мл) добавляли при 0°C $t\text{BuOK}$ (19,8 ммоль, 2,24 г) небольшими порциями в течение 5 мин. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 16 ч. К смеси добавляли ледяную воду и 1 М HCl (до получения pH ~ 5) и органическую фазу 3 раза экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические фракции промывали соевым раствором, высушивали на Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле и соединение формулы (IVc) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 74% (13 ммоль, 2,7 г). LCMS (способ А): RT 0,74 мин; ES+ 203 (M+H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm.

Пример Р11. 1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-4-метил-2-[(E)-(2-оксо-4,8b-дигидро-3aH-индено[2,1-b]фуран-1-илиден)метокси]-2H-пиррол-5-он (II-1a/b).



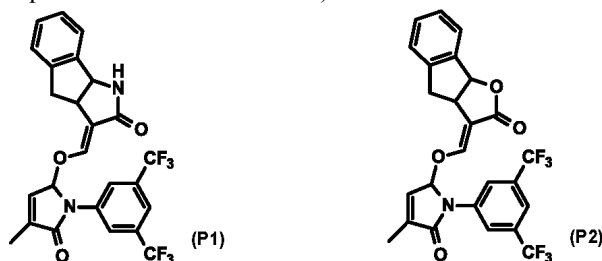
Растворяли соединение формулы (IVc, 0,74 ммоль, 0,15 г) в безводном 1,2-диметоксиэтаноле (DME, 7 мл), раствор охлаждали до 0°C, а затем добавляли $t\text{BuOK}$ (0,89 ммоль, 0,10 г). Через 30 мин при 0°C добавляли по каплям раствор соединения формулы (V-1) в 3 мл DME. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при данной температуре в течение 72 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

Полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением соединений формулы (II-1a, 0,078 ммоль, 0,040 г) и (II-1b, 0,063 ммоль, 0,032 г) (общий выход 19%) в виде чистых диастереоизомеров. LCMS (способ А) для соединения формулы (II-1a): RT 1,21 мин; ES+ 510 (M+H+); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) для соединения формулы (II-1a) δ ppm 8,31 (s, 2H), 7,75 (bs, 1H), 7,24-7,35 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,21 (t, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,32 (d,

1H), 2,13 (m, 3H). LCMS (Способ А) для соединения формулы (II-1b): RT 1,20 мин; ES+ 510 (M+H+); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) для соединения формулы (II-1b) δ ppm 8,29 (bs, 2H), 7,77 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,24 (td, 1H), 4,70 (dd, 1H), 3,39 (dd, 1H), 3,31 (d, 1H), 2,14 (m, 3H).

Биологические примеры.

Сравнительные исследования прорастания кукурузы проводили в отношении соединений в соответствии с настоящим изобретением и структурно-родственных соединений, известных из уровня техники (соединения P1 и P2, раскрытые в WO 2015/128321).



Пример В1. Прорастание семян кукурузы - холодовой стресс (15°C).

Эффект соединений формулы (II-1) и (III-1) в отношении прорастания семян кукурузы NK Falkone в условиях стресса, вызванного засолением, и холодового стресса оценивали следующим образом.

Семена кукурузы NK Falkone (собранные в 2015 г.) сортировали по размеру с использованием сита для отсеивания круглых семян.

Семена кукурузы помещали в 24-луночные планшеты (каждый планшет считали одной экспериментальной единицей или повторностью). Прорастание инициировали добавлением 200 мкл дистиллированной воды, содержащей 0,5% DMSO, на лунку. Для каждой характеристики в рамках обработки использовали 8 повторностей (т.е. 8 планшетов). Планшеты герметично закрывали с использованием герметизирующей пленки (полиолефин, № кат. 900320) от HJ-BIOANALYTIC. Все планшеты размещали на двух вращающихся подставках в климатической камере при 15°C. Эксперимент проводили в соответствии с полностью рандомизированным планом и в климатической камере при относительной влажности 60%.

Прорастание, происходившее с течением времени, регистрировали путем фотографирования в различных временных точках. Анализ изображений проводили автоматически с использованием макроса, разработанного с использованием программного обеспечения Image J. Динамический анализ прорастания проводили путем построения логистической кривой. Три параметра рассчитывали на основе логистической кривой: T50; угол наклона и плато. Все три параметра имеют важное значение для агрономии и являются ключевыми требованиями для обеспечения хорошего раннего укоренения сельскохозяйственной культуры. Параметр T50 и угол наклона для ряда выбранных соединений приведены в табл. 2 ниже. Все значения выражены как процентные значения по сравнению с необработанным контролем. Все три параметра рассчитывали с учетом 8 повторностей, а кинетические параметры определяли по отдельности для каждой кривой прорастания. Выделенные жирным шрифтом данные указывают на данные, свидетельствующие об усиленном прорастании, со статистически достоверной разницей между обработанными семенами и необработанным контролем ($p < 0,05$). Параметр T50 соответствует промежутку времени, необходимому для прорастания половины семян из популяции. Более высокие отрицательные значения % указывают на более быстрое прорастание. Угол наклона указывает на то, насколько синхронно происходит прорастание семян в популяции. Положительные значения соответствуют кривой с большим наклоном. Чем больше наклон кривой - тем лучше и равномернее прорастание.

Таблица 2. Эффект аналогов стриголактона (II-1a/b), (III-1) и P1/2 в отношении прорастания семян кукурузы в условиях холодового стресса (15°C) при различных концентрациях.

Соединение	Ссылки	Норма внесения (мкМ) ^a	Угол наклона (% относительно контроля) ^b	T50 (% относительно контроля) ^b
III-1	Н. д.	0,4	7,3	-0,7
		2	14,3	1,3
		10	82,6	-8,5
		50	175,6	-10,1
P1	WO 2015/128321	0,4	18,4	-2,2
		2	7,36	-1,4
		10	63,91	-8,95

		50	144,52	-11,7
II-1a	Н. д.	10	18,70	-2,70
		50	68,50	-5,30
		250	37,00	-3,20
II-1b	Н. д.	10	19,20	-2,50
		50	41,40	-5,10
		250	62,40	-5,90
P2	WO 2015/128321	2	-19,5	-0,8
		10	-13,4	-2,0
		50	-19,7	-0,9

^a - концентрация тестируемого соединения в 250 мкл дистиллированной воды, содержащей 0,5% DMSO,

^b - контроль=250 мкл дистиллированной воды, содержащей 0,5% DMSO; T50=110 ч.

Результаты демонстрируют, что обработка семян соединением III-1 по настоящему изобретению приводит к большему углу наклона (более равномерному и синхронному прорастанию), чем наиболее близкое соединение из уровня техники, P1, при одинаковой норме внесения. Результаты также демонстрируют, что обработка семян соединением II-1a или соединением II-1b по настоящему изобретению приводит к большему углу наклона (более равномерному и синхронному прорастанию) и более низкому T50 (соответствующему более быстрому прорастанию), чем наиболее близкое соединение из уровня техники, P2, при одинаковой норме внесения.

Пример В2. Прорастание семян кукурузы - стресс, вызванный засолением (NaCl, 100 mM), и холодого стресс (15°C).

Эффект соединений формулы (III-1) и (P1) в отношении прорастания семян кукурузы NK Falkone в условиях стресса, вызванного засолением, и холодого стресса оценивали следующим образом.

Протокол эксперимента был таким же, как в примере В1, за исключением того, что прорастание инициировали добавлением 200 мкл дистиллированной воды, содержащей 0,5% DMSO и 100 mM NaCl, на лунку. Результаты показаны в табл. 3.

Таблица 3. Эффект стриголактона (III-1) и P1 в отношении прорастания кукурузы в условиях холодого стресса (15°C) и стресса, вызванного засолением (NaCl), при различных концентрациях

Соединение	Норма внесения (мкМ) ^a	Угол наклона (% относительно контроля) ^b	T50 (% относительно контроля) ^b
III-1	0,4	-4	-0,5
	2	7,4	-1,2
	10	54,1	-9,3
	50	114,7	-6,1
P1 WO 2015/128321	0,4	14,2	0,5
	2	11,7	-0,3
	10	83,9	-10,7
	50	61,2	-5,1

Пример В3. Прорастание семян кукурузы - стресс, вызванный засолением (NaCl, 100 mM), при оптимальной температуре (23°C)/

Протокол эксперимента был таким же, как в примере В1, за исключением того, что планшеты помещали в климатическую камеру при 23°C. Результаты показаны в табл. 4.

Таблица 4. Эффект стриголактона (III-1) и P1 в отношении прорастания кукурузы в условиях и при стрессе, вызванном засолением (NaCl), и при оптимальной температуре (23°C) при различных концентрациях

Соединение	Норма внесения (мкМ) ^a	Угол наклона (% относительно контроля)	T50 (% относительно контроля)
III-1	0,4	1,2	-0,5
	2	-0,4	-0,2
	10	85,8	-11
	50	132,5	-15,9
P1 WO 2015/128321	0,4	4,1	-0,4
	2	2,8	3,3
	10	70,8	-10,2
	50	111,4	-15,2

^a - концентрация тестируемого соединения в 250 мкл дистиллированной воды, содержащей 0,5% DMSO.

Результаты демонстрируют, что обработка семян соединением III-1 по настоящему изобретению приводит к большему углу наклона (более равномерному и синхронному прорастанию) и более низкому T50 (соответствующему более быстрому прорастанию), чем наиболее близкое соединение из уровня техники, P1, при одинаковой норме внесения.

Пример В4. Прорастание семян кукурузы - осмотический стресс (PEG 2%) и холодовой стресс (15°C).

Эффект соединений формулы (III-1) и (P1) в отношении прорастания семян кукурузы NK Falkone в условиях стресса, вызванного засолением, и холодового стресса оценивали следующим образом.

Протокол эксперимента был таким же, как в примере В1, за исключением того, что прорастание инициировали добавлением 200 мкл дистиллированной воды, содержащей 0,5% DMSO и 2% PEG, на лунку. Результаты показаны в табл. 5.

Таблица 5. Эффект стриголактона (III-1) и P1 в отношении прорастания кукурузы в условиях осмотического стресса (PEG 2%) и холодового стресса (15°C) при различных концентрациях

Соединение	Норма внесения (мкМ) ^a	Угол наклона (% относительно контроля)	T50 (% относительно контроля)
III-1	0,4	1	0,8
	2	3,9	-0,2
	10	7,6	-3,6
	50	23,8	-4,0
P1 WO 2015/128321	0,4	2,7	-0,8
	2	3,2	-0,8
	10	20,9	-2,8
	50	1,3	-4,3

^a - концентрация тестируемого соединения в 250 мкл дистиллированной воды, содержащей 0,5% DMSO.

Результаты демонстрируют, что обработка семян соединением III-1 по настоящему изобретению приводит к большему углу наклона (более равномерному и синхронному прорастанию) и более низкому T50 (соответствующему более быстрому прорастанию), чем наиболее близкое соединение из уровня техники, P1, при одинаковой норме внесения.

Примеры испытаний стабильности.

Исследования гидролитической стабильности проводили с использованием соединений в соответствии с настоящим изобретением и структурно-родственных соединений, известных из уровня техники (соединение P1, раскрытое в WO 2015/128321, см. выше).

Пример S1. Гидролитическая стабильность.

Получение образцов.

Стандартные растворы/раствор для обработки.

Перед проведением отдельных анализов в отношении гидролитической стабильности получали маточные растворы, содержащие 1000 ppm каждого тестируемого соединения (т.е. соединений III-1 и P1) в ацетонитриле.

Реагенты, используемые в анализах, получали следующим образом. Получали 20 mM буферный раствор из исходного раствора 20 mM смеси ацетатного, боратного и фосфатного буферов и при необхо-

димости регулировали pH до 7 или 9.

Тестируемые растворы для каждого тестируемого соединения получали в сосудах для LC следующим образом.

Гидролитическая стабильность: буфер (750 мкл)+ацетонитрил (250 мкл)+маточный раствор соединения (2-40 мкл).

Буферы перед началом отдельных анализов сначала распределяли по отдельным стеклянным сосудам для LC, помещали в автоматический пробоотборник, оснащенный термостатом, установленным на 40°C, и оставляли на 30 мин, пока не устанавливалось равновесие.

Анализ проводили на системах LCMS от Waters в условиях с обращенной фазой с использованием колонок C18 10 см и ацетонитрила (степень чистоты для HPLC), подкисленной воды (0,2% муравьиной кислоты) в качестве подвижной фазы при расходе 1 мл·мин⁻¹. Пики регистрировали при оптимальной длине волны (230-250 нм) и площади пиков использовали для количественного определения.

Реакции инициировали добавлением раствора соединения и осуществляли контроль с помощью ряда повторных введений, выполненных непосредственно из сосуда в систему HPLC с регулярными временными интервалами. Начальные и последующие измерения площади пика, соответствующего тестируемому соединению, использовали для аппроксимации периодов экспоненциального полураспада и расчета констант скорости первого порядка.

Точные периоды полураспада было невозможно установить для обоих обнаруженных диастереоизомеров соединения III-1 (III-1a и III-1b) при pH 7 и 9 и для более полярного диастереоизомера соединения P1 при pH 9, поскольку наблюдали недостаточное уменьшение в применяемых условиях эксперимента. Следовательно, процентное содержание оставшегося соединения регистрировали в последний момент времени осуществления оценки.

Данные касательно стабильности ($t_{1/2}$), т.е. показатели времени в часах, за которые гидролизу была подвержена половина тестируемого соединения, приведены в табл. 6 ниже.

Таблица 6. Гидролитическая стабильность аналогов стриголактона

Соединение	Гидролитическая стабильность pH9 ($t_{1/2}$)	
	Более полярный изомер (III-1a/b) ^b	Менее полярный изомер (III-1a/b) ^b
III-1	Устойчивый ^a 94,9% осталось через 17,6 часа	Устойчивый ^a 97,5% осталось через 17,6 часа
P1	Устойчивый ^a 97,9% осталось через 17,3 часа	59 часов 85,5% осталось через 17,3 часа

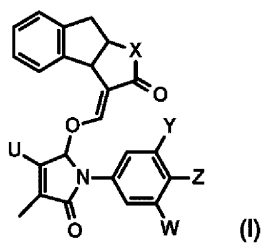
^a - устойчивый= $t_{1/2}$ было невозможно установить вследствие низкой скорости разложения,

^b - диастереоизомеры III-1 (III-1a и III-1b) разделяли на колонке для HPLC. Относительная стереохимия менее полярного или более полярного изомеров III не определена.

Результаты демонстрируют, что при pH 9 менее полярный изомер соединения III-1 по настоящему изобретению является более устойчивым, чем соответствующий менее полярный изомер наиболее близкого соединения из уровня техники P1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где X представляет собой кислород или N-R¹;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₁-C₈-алкилкарбонила, C₁-C₈-алкоксикарбонила, фенила, нафталила, антраценила, инденила, фенантренила, гетероарила, где "гетероарил" относится к 5, 6, 9 или 10-членной ароматической кольцевой системе, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, гетероциклила, где "гетероциклил" относится к 3-7-членной кольцевой системе, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атомы азота необязательно кватернизованы, и бензила, каждый

из которых необязательно замещен одним или несколькими R^2 ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_1 - C_4 -алкилкарбонила, C_1 - C_4 -алкоксикарбонила, аминокарбонила и C_3 - C_4 -циклоалкила;

каждый из W, Y и Z независимо представляет собой водород, метил, трифторметил или фтор; и

U представляет собой водород или метил; или его соли.

2. Соединение по п.1, где X представляет собой $N-R^1$, и R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_8 -алкилкарбонила, C_1 - C_8 -алкоксикарбонила и гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^2 .

3. Соединение по п.1 или 2, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, ацетила, тиазолила и $C(O)OtBu$.

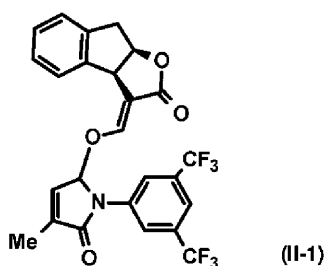
4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где W и Y независимо выбраны из группы, состоящей из трифторметила, фтора и метила, и где Z представляет собой фтор или водород.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где W и Y представляют собой CF_3 .

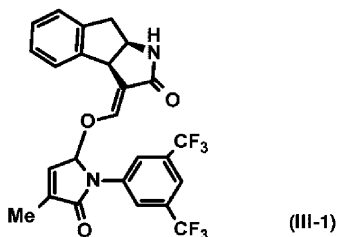
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Z представляет собой H.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где U представляет собой H.

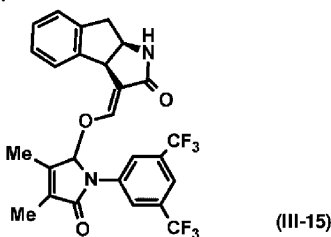
8. Соединение формулы (II-1):



9. Соединение формулы (III-1):



10. Соединение формулы (III-15):



11. Композиция для стимулирования прорастания семян, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления.

12. Способ стимулирования прорастания семени растения, где способ предусматривает применение по отношению к растению, части растения, семенам или месту произрастания растения соединения по любому из пп.1-10 или композиции по п.11.

13. Семена, содержащие соединение по любому из пп.1-10 или композицию по п.11.

14. Способ улучшения выносливости растения в отношении стресса, вызванного абиотическими факторами, где способ предусматривает применение по отношению к растению, части растения, семенам или к месту произрастания растения соединения по любому из пп.1-10 или композиции по п.11.

15. Способ регулирования или улучшения роста растения, где способ предусматривает применение по отношению к растению, части растения, семенам или месту произрастания растения соединения по любому из пп.1-10 или композиции по п.11.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2