

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291890 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.30

(22) Дата подачи заявки
2020.12.22

(51) Int. Cl. A01N 47/46 (2006.01)
A61K 31/26 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(54) ФУНГИЦИДЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КОНТРОЛЯ ГРИБКОВЫХ ПАТОГЕНОВ

(31) 20150182.2

(32) 2020.01.03

(33) EP

(86) PCT/EP2020/087718

(87) WO 2021/136735 2021.07.08

(71) Заявитель:
АГРОСАСТЕЙН СА (CH)

(72) Изобретатель:

Дюбей Ольга, Дюбей Сильвен,
Джиндро Катя, Шне Сильвен (CH)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к области биологических фунгицидов с широким спектром антифунгальной активности, получаемых из растительных экстрактов порядка Капустоцветные, или молекул, имеющих аналогичную химическую структуру. Авторы неожиданно предложили новое применение комбинации сульфонил- и сульфинилсодержащих производных алифатического глюкозинолата, их побочных продуктов и синтетических аналогов в качестве эффективных антифунгальных соединений с широким спектром действия.

A1

202291890

202291890

A1

ФУНГИЦИДЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КОНТРОЛЯ ГРИБКОВЫХ ПАТОГЕНОВ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5

Настоящее изобретение относится к области биологических фунгицидов с широким спектром антифунгальной (противогрибковой) активности, получаемых из экстрактов растений порядка Капустоцветные, или молекул, имеющих аналогичную химическую структуру. В частности, авторы неожиданно предложили новое применение комбинации двух сульфонил- и сульфинил-производных алифатических глюкозинолатов, а также их побочных продуктов в качестве эффективных антифунгальных соединений с широким спектром действия.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 15 Популяция людей увеличивается каждый год и к 2030 году достигнет около 8,6 миллиардов. Для поддержания высоких уровней производства пищи фермеры вынуждены применять внешнюю обработку, такую как: 1) **химические пестициды**, имеющие высокую эффективность, приемлемую стоимость, но оказывающие отрицательное воздействие на окружающую среду и здоровье людей; 2)
- 20 **биологические пестициды**, не оказывающие отрицательного воздействия на окружающую среду, но демонстрирующие низкую эффективность (менее 60 % по сравнению с существующим химическим пестицидом) и имеющие высокую стоимость. Это делает биологические пестициды неприемлемыми для многих стран и открывает возможности для разработки и вывода на рынок новых органических средств для
- 25 обработки, имеющих высокую эффективность и приемлемую стоимость и безвредных для окружающей среды.

В последние десятилетия было разработано несколько биологических подходов для профилактики *B. cinerea* в полевых условиях, например, применение *Bacillus subtilis* и *Trichoderma harzanium*, но они мало применяются фермерами по причине их низкой

30 эффективности.

В сельском хозяйстве Западной Европы широко применяемыми фунгицидами для биопрофилактики являются медь и сера. Эти фунгициды являются дорогими для применения из-за необходимости повторного применения после каждого выпадения осадков. Кроме того, высокие концентрации этих металлов в почве отрицательно

35 влияют на окружающую среду.

Следовательно, крайне важно обеспечить альтернативу указанным методикам, более приемлемую для окружающей среды, а также высокоэффективную профилактическую обработку против грибковых патогенов.

- 5 Грибковые патогены растений представляют собой одну из агрономических угроз, ежегодно приводящих к большим потерям пищи.

Эффективность грибковых патогенов обусловлена их легким распространением в природе, быстрым прикреплением к поверхности хозяина и быстрым образованием
10 зародышевой трубки, способствующей проникновению в растения.

С другой стороны, растения разработали несколько защитных механизмов против грибковых патогенов, например, некротрофов: а) предотвращение проникновения патогена; б) повышенные уровни активных форм кислорода; в) индукция защитных гормонов, таких как жасмонат, этилен, салициловая и абсцизовая кислоты. Кроме того,
15 некоторые растения синтезируют фунгитоксичные соединения, которые предотвращают развитие грибов на поверхности растений и останавливают развитие заболевания. Идентификация растительных соединений с сильной антифунгальной активностью может привести к разработке новых биологических фунгицидов, потенциально способных заменить существующие в настоящее время химические
20 средства обработки.

Порядок Капустоцветные (*Brassicales*) состоит из экономически важных растений, которые широко распространены и используются как источник пищи. Было показано, что эта группа растений содержит уникальный набор вторичных метаболитов –
25 глюкозинолатов. В последние десятилетия было показано, что производные глюкозинолата обладают противораковыми, противовоспалительными и инсектицидными свойствами.

Например, в JPH11139949 A (OGAWA KORYO CO LTD) описано получение
30 антибактериального-антифунгального агента без сильного раздражающего запаха, с высоким порогом, с низкой летучестью и обладающего превосходной антибактериальной-антифунгальной активностью, путем компаундирования определенного соединения [омега]-алкенилизотиоцианата или определенного

соединения [омега]-алкилтиоалкилизотиоцианата. Соединение [омега]-алкенилизотиоцианата, имеющее формулу: $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{NCS}$ [(m)=2-10] (например, 3-бутенилизотиоцианат), или соединение [омега]-алкилтиоалкилизотиоцианата, имеющее формулу: $\text{RS}(\text{CH}_2)_n\text{NCS}$ [(n)=1-10; где R представляет собой 1-4C алкил] (например, метилтиометилизотиоцианат), компаундировали с пищей в количестве 0,01 – 100 ppm (частей на миллион), предпочтительно 1 – 50 ppm, или с агентом ртг гигиены полости рта в концентрации примерно 0,01 – 100 ppm

Аналогично, в JPH11246319 A (OGAWA KORYO CO LTD) описано получение антимикробного и антифунгального агента, который может значительно ослабить раздражающий запах и может применяться с различными видами напитков и пищи, благодаря применению определенного [омега]-алкилсульфинилалкилизотиоцианата в качестве активного ингредиента. Указанный антибактериальный и антифунгальный агент содержит [омега]-алкилсульфинилалкилизотиоцианат, представленный формулой: $\text{R-S(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NCS}$ (n равен 1-10; R представляет собой 1-4C алкил). В одном из вариантов реализации этот изотиоцианат представляет собой 3-метилсульфинилпропилизотиоцианат, 6-метилсульфинилпропилизотиоцианат или подобные соединения. Соединение формулы I, где $n \leq 7$, входит во вкусоароматические компоненты хрена, но содержание его низко. Соединение указанной формулы получают путем окисления пероксидом [омега]-метилтиоалкилизотиоцианата формулы: $\text{CH}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-NCS}$.

В JP2000086414 A (KINJIRUSHI WASABI KK) описано получение антимикробного агента, содержащего ароматический компонент хрена в качестве активного ингредиента, особенно показывающего спектр антибактериальной активности в широком диапазоне от грибов до бактерий, и проявляющего сильное бактериостатическое и антибактериальное действие даже при чрезвычайно малом содержании ароматического компонента. Агент содержит, в качестве активного ингредиента, ароматический компонент хрена n-метилсульфонилалкилизотиоцианат и один или более ароматических компонентов хрена, выбранных из группы, состоящей из n-метилтиоалкилизотиоцианата, n-метилсульфинилалкилизотиоцианата и аллилизотиоцианата. Агент содержит, в качестве активного ингредиента, одновременно ароматические компоненты хрена n-метилтиоалкилизотиоцианат и n-

метилсульфинилалкилизотиоцианат.

- K. GILLIVER "The Inhibitory Action of Antibiotics on Plant Pathogenic Bacteria and Fungi", («Ингибирующее действие антибиотиков на патогенные для растений бактерии и грибы») ANNALS OF BOTANY., том 10, № 3, 1 июля 1946 (1946-07-01), стр. 271-282, XP55512767, GB ISSN: 0305-7364, DOI: 10.1093/oxfordjournals.aob.a083136; сообщает о примере антагонизма между микроорганизмами почвы и патогенами растений, которые были известны многие годы; и в некоторых случаях были разработаны биологические методы контроля над заболеваниями. Определенные антибиотические вещества были выделены из культуральных фильтратов грибов, бактерий и актиномицетов, и некоторые из них показали антагонистическое действие в отношении организмов, вызывающих заболевания растений. В частности, было открыто антифунгальное действие хейролина.
- 15 В работе T Sotelo et al. "In vitro activity of glucosinolates and their degradation products against Brassica-Pathogenic bacteria and fungi" («Активность in vitro глюкозинолатов и продуктов их распада в отношении патогенных для растений рода Капуста бактерий и грибов»), Applied and Environmental Microbiology, 1 января 2015 (2015-01-01), стр. 432-440, XP55512754, DOI: 10.1128/AEM.03142-14, цель работы состояла в оценке биоцидного действия 17 глюкозинолатов (ГЗЛ, GSL) и продуктов гидролиза глюкозинолатов (ПГГ, GHP), и метанольных экстрактов листьев различных обогащенных ГЗЛ культур рода Капуста в отношении подавления роста in vitro двух бактериальных (*Xanthomonas campestris* pv. *Campestris* и *Pseudomonas syringae* pv. *maculicola*) и двух грибковых (*Alternaria brassicae* и *Sclerotinia sclerotiorum*) патогенов растений рода Капуста. ГЗЛ, ПГГ и метанольные экстракты листьев ингибировали развитие исследованных патогенов по сравнению с контролем, и эффект был дозозависимым. В частности, в указанном документе описано антифунгальное действие сульфорафана.
- 30 В работе L DROBNICA et al. "Antifungal activity of Isothiocyanates and related compounds" («Антифунгальное действие изотиоцианатов и родственных соединений»), APPLIED MICROBIOLOGY, том 15, № 4, 1967, стр. 701-709, представлены результаты изучения антифунгального действия изотиоцианатных производных бифенила (группа

«А»), стильбена («В»), азобензола и бензолазонафталина («С»), нафталина («D») и других поликонденсированных ароматических углеводородов («Е»). Из всех 48 изученных соединений антифунгальная активность наблюдалась только среди соединений групп А и D. Производные групп В, С и Е имели крайне низкую растворимость в воде и очень большие молекулы; в результате они, вероятно, не могли проникать в споры или мицелий грибов. Было выдвинуто предположение, что группа -NCS не может проявить свою активность. В частности, в указанном документе описано антифунгальное действие глюкохейролина, глюкоэризолина и глюкобертероина.

DE 17 93 450 A1 (PHILIPS NV) относится к фунгицидным композициям, содержащим определенные тиоцианаты, а именно сульфинил- или сульфонилметиленироданиды, и к способам получения и защиты растений от заражения плесенью.

Однако сохраняется потребность в обеспечении природных молекул, безвредных для окружающей среды, но демонстрирующих более сильное фунгитоксическое действие и воздействующих на более широкий ряд грибковых патогенов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении авторы идентифицировали комбинацию двух сульфонил- и сульфинилсодержащих производных алифатического глюкозинолата, а именно 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) и их побочных продуктов, демонстрирующую в определенной концентрации сильное фунгитоксическое действие на широкий ряд грибковых патогенов. Эту комбинацию продуктов можно применять в качестве новой линии биологических фунгицидов.

Одной из задач настоящего изобретения является обеспечение применения композиции, содержащей комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) или их побочных продуктов, и в которой 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 0,5-7 % в концентрации указанной комбинации двух указанных активных соединений для

профилактики или лечения грибковых патогенов растений.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение композиции, содержащей комбинацию соединений, согласно настоящему изобретению, для применения в способе профилактики или лечения микозов у человека или животных.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение фунгицидной композиции, содержащей комбинацию соединений, согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к пище, напитку или агенту для гигиены полости рта, содержащим вышеуказанный антифунгальный агент, а именно фунгицидную композицию.

Другие задачи и преимущества настоящего изобретения будут понятны специалисту в данной области техники при рассмотрении последующего подробного описания, приведенного со ссылками на следующие иллюстративные чертежи, и прилагаемой формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1: представляет значение ED50 (в мкМ), полученное для двух молекул отдельно (8MSOH и 8MSOON) и для их комбинаций, для трех грибковых патогенов (*A. radicina*, *F. graminearum* и *P. cicuterina*). Звездочка указывает на наименьшую ED50 из протестированных соотношений.

Фигура 2: представляет побочные продукты смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOON) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, можно применять при практической реализации или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие приведенные ссылки включены во всей полноте посредством ссылок. Обсуждаемые публикации и заявки представлены

исключительно для их раскрытия раньше даты подачи настоящей заявки. Ничто не должно рассматриваться как допущение, что настоящее изобретение не предоставляет право на противопоставление источника информации с более ранним приоритетом такой публикации в соответствии с предшествующим изобретением. Кроме того,

5 материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены служить ограничением.

В случае конфликта преимущество будет иметь настоящее описание, включая определения.

10 Если не указано иное, все применяемые технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понимает специалист в той области техники, к которому относится настоящее изобретение. В настоящем описании следующие определения приведены с целью облегчения понимания настоящего изобретения.

15 Термин «содержит» в целом применяют в смысле включения, то есть он допускает присутствие одного или более признаков или компонентов.

В описании и формуле изобретения формы единственного числа включают указание на множественное число, если контекст явно не предписывает иное.

20 Присутствие в некоторых случаях расширяющих слов и выражений, таких как «один или более», «по меньшей мере», «но не ограничиваясь» и подобных выражений не должно означать, что более узкий случай предполагается или требуется в тех случаях, когда подобные расширяющие выражения могут отсутствовать.

25 Термины «субъект» или «пациент» хорошо известны в данной области техники и используются взаимозаменяемо для обозначения млекопитающего, включая собаку, кошку, крысу, мышь, обезьяну, корову, лошадь, козу, овцу, свинью, верблюда и, наиболее предпочтительно, человека. В некоторых вариантах реализации субъект

30 представляет собой нуждающегося в лечении субъекта или субъекта с заболеванием или нарушением. Однако в других вариантах реализации субъект может представлять собой нормального субъекта. Этот термин не обозначает конкретный возраст или пол.

То есть предполагается, что этот термин охватывает взрослых и новорожденных субъектов, мужского или женского пола.

Термин «эффективное количество» относится к количеству, необходимому для достижения физиологического действия. Физиологическое действие может достигаться путем применения одной дозы или путем повторного применения доз. Вводимые дозы могут, конечно, варьировать в зависимости от известных факторов, таких как физиологические характеристики конкретной композиции; возраст, состояние здоровья и масса субъекта; природа и степень выраженности симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; и желаемое действие; и могут быть установлены специалистом в данной области техники.

«Гриб» представляет собой эукариот, который переваривает пищу вовне и всасывает питательные вещества прямо через стенки клеток. Большинство грибов размножаются спорами и имеют тело (таллом), состоящее из микроскопических трубчатых клеток, называемых гифами. Грибы являются гетеротрофами и, подобно животным, получают углерод и энергию из других организмов. Некоторые грибы получают питательные вещества из живого хозяина (растения или животного) и называются биотрофами; другие получают питательные вещества из мертвых растений или животных и называются сапротрофами (сапрофиты, сапробы). Некоторые грибы заражают живого хозяина, но убивают клетки хозяина для получения питательных веществ; они называются некротрофами.

«Патогенные грибы», также называемые «грибковыми патогенами» (грибными патогенами), представляют собой грибы, вызывающие болезни растений, людей или других организмов. Приблизительно 300 видов грибов известны как патогены человека. Изучение грибковых патогенов человека называют «медицинской микологией». Хотя грибы представляют собой эукариоты, многие патогенные грибы являются микроорганизмами. Изучение грибов и других микроорганизмов, патогенных для растений, называют патологией растений.

Существуют тысячи видов патогенных для растений грибов, которые в сумме ответственны за 70 % известных болезней растений. Патогенные для растений грибы являются паразитами, но не все паразитирующие на растениях грибы патогенны.

Паразитирующие на растениях грибы получают питательные вещества из живого растения-хозяина, но растение-хозяин не обязательно развивает какие-либо симптомы. Патогенные для растений грибы являются паразитами и вызывают заболевания, характеризующиеся симптомами.

5

«Фунгициды» представляют собой биоцидные химические соединения или биологические организмы, применяемые для уничтожения паразитических грибов или их спор (обозначаются в настоящем описании как фунгитоксические). Фунгистатические соединения замедляют рост грибов. Грибы могут вызывать серьезные повреждения сельскохозяйственных культур, что приводит к критическим потерям в урожае, качестве и выгоде. Фунгициды применяют как в сельском хозяйстве, так и в медицине для борьбы с грибковыми инфекциями животных или человека. Химические вещества, применяемые для контроля над оомицетами, которые не являются грибами, также известны как фунгициды, поскольку оомицеты используют для заражения растений те же механизмы, что и грибы. Фунгициды могут быть контактными, трансламинарными или системными. Контактные фунгициды не всасываются в ткани растения и защищают растение только в месте нанесения спрея. Трансламинарные фунгициды перераспределяются с верхней, опрысканной поверхности листа на нижнюю, неопрысканную. Системные фунгициды всасываются и распределяются по сосудам ксилемы. Некоторые фунгициды распространяются по всем частям растения. Некоторые являются местно-системными, а некоторые движутся снизу вверх.

10

15

20

«Фунгистатики» представляют собой антифунгальные агенты, ингибирующие рост гриба (не убивая гриб). Термин фунгистатик может использоваться и как существительное, и как прилагательное (фунгистатический). Фунгистатики находят применение в сельском хозяйстве, пищевой промышленности, лакокрасочной промышленности и медицине.

25

30

Одной из задач настоящего изобретения является обеспечение применения композиции, содержащей комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) или их побочных продуктов, и где 1-

изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 0,5-7 % в концентрации указанной комбинации двух указанных активных соединений для профилактики или лечения грибковых патогенов растений.

- 5 Предпочтительно, 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 1 до 4 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений, более предпочтительно, указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.
- 10 Однако, в конкретных вариантах реализации изобретения более низкая концентрация 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) в комбинации указанных двух активных соединений может быть существенно ниже 0,5 % в концентрации, составляющей, например, 0,4 % или 0,3 % или даже 0,2 %.

- Термин «концентрация» в настоящем документе относится к молярной концентрации, которая представляет собой концентрацию вещества, выраженную в терминах молярности. Молярная концентрация (также называемая молярностью, количественной концентрацией или концентрацией вещества) представляет собой меру концентрации химического вещества, в частности растворенного вещества в растворе, выраженная в количестве вещества на единицу объема раствора. Единицей молярности является количество молей на литр или моль/л.
- 15
- 20

- Композиция согласно настоящему изобретению является фунгитоксической и/или фунгистатической для растений и может быть применена к культурам растений в поле или для реализации *in vitro*.
- 25

- Обычно считают, что «синергия» наблюдается, когда объединенное действие двух или более агентов больше, чем сумма их индивидуальных действий. Другими словами, говорят, что синергия наблюдается, когда объединенное действие двух или более агентов больше, чем можно было бы предположить исходя из характеристик агентов при применении по отдельности.
- 30

«Изотиоцианат» представляет собой химическую группу $-N=C=S$, образованную

заменой кислорода в изоцианатной группе на серу. Многие природные изотиоцианаты из растений образуются путем ферментативного превращения метаболитов, называемых глюкозинолатами. Эти природные изотиоцианаты, такие как аллилизотиоцианат, также известны как горчичные масла. Синтетический

5 изотиоцианат, фенилизотиоцианат, применяют для секвенирования аминокислот в расщеплении по Эдману.

Если соединение согласно настоящему изобретению содержит один хиральный центр, соединение может быть представлено в виде отдельного изомера (R или S) или в виде

10 смеси изомеров, например, рацемической смеси. Если соединение согласно настоящему изобретению содержит более одного хирального центра, соединение может быть представлено в виде энантимерно чистого диастереомера или в виде смеси диастереомеров.

15 «Побочные продукты» относятся к соединениям, которые образуются при завершении реакции. Побочные продукты представляют собой вторичные продукты, полученные в результате производственного процесса, биологического процесса или химической реакции.

Побочные продукты 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOON) и 1-

20 изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) состоят из свободных аминов и тиомочевин.

Аминными побочными продуктами являются 8-(метилсульфинил)-октиламин и 8-(метилсульфонил)-октиламин. Тиомочевинные побочные продукты приведены на

фигуре 2.

25 Идентифицированные соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают несколько преимуществ, они проявляют фунгитоксическое и/или фунгистатическое действие по отношению к грибковым патогенам окружающей среды, растений, хранилищ, и медицинским грибковым патогенам.

30 При этом идентифицированные соединения согласно настоящему изобретению не проявляют фитотоксичности, являются стабильными относительно воздействия света и легко могут быть нанесены на растения.

Композиция, применяемая согласно настоящему изобретению, показала продление срока хранения минимум на одну неделю для фруктов, овощей и срезанных цветов, инфицированных грибковыми патогенами в складских помещениях. Применяемые соединения (т.е. смесь) показали отсутствие токсичности для насекомых и человека.

- 5 Композиция согласно настоящему изобретению легко применима с особым воздействием на созревание скоропортящихся пищевых продуктов и не требует дополнительных затрат на установку. Композиция согласно настоящему изобретению может заинтересовать компании, занимающиеся хранением (т.е. снижение расходов на упаковку), лесной промышленностью, садоводов и фермеров.

10

Так, композиция согласно настоящему изобретению применима в качестве фунгитоксического и/или фунгистатического агента для растений. Композиция согласно настоящему изобретению, применяемая в качестве фунгицида, показала высокую эффективность при обработке различных растений или семейств растений (хозяев). На самом деле, композицию согласно настоящему изобретению можно

15 применять для обработки более 1400 видов агрономически важных культур или растений, включая порядки Пасленовые, Розовые, Виноградовые, Злаковые и т.д.

- Композицию согласно настоящему изобретению можно применять на любой части растения в течение любой части его жизненного цикла, включая, без ограничения, семена, проростки, клетки растений, растения или цветы.
- 20

- Согласно настоящему изобретению можно обрабатывать все растения и части растений. Под «растением» понимают все растения и популяции растений, такие как желательные и нежелательные дикие растения, культивары и сорта растений (защищенные или незащищенные правами на сорт растений или правами растениеводов). Культивары и сорта растений могут представлять собой растения, полученные традиционными способами размножения и выведения, которые могут дополняться или сопровождаться одним или более биотехнологическими способами,
- 25 таким как применение двойных гаплоидов, слияние протопластов, случайный и направленный мутагенез, молекулярные или генетические маркеры, или способами биоинженерии и генной инженерии. Под частями понимают все надземные и подземные части и органы растений, такие как побег, лист, цветок и корень, в качестве
- 30

примеров можно привести листья, иголки, стебли, ветви, цветы, плодовые тела, плоды и семена, а также корни, клубнелуковицы и корневища. Культуры и вегетативный и генеративный материал для размножения, например, черенки, клубнелуковицы, корневища, усы и семена, также относятся к частям растений.

5

Среди растений, которые можно защищать при помощи композиции согласно настоящему изобретению, можно отметить главные полевые культуры, такие как кукуруза, соя, хлопчатник, масличные культуры рода капуста, такие как рапс (*Brassica napus*) (например, канола), репа (*Brassica rapa*), *B. juncea* (например, горчица) и капуста абиссинская (*Brassica carinata*), рис, пшеница, сахарная свекла, сахарный тростник, овес, рожь, ячмень, просо, тритикале, лен, виноград и различные фрукты и овощи различных ботанических таксонов, таких как различные виды Розовых (например, семечковые фрукты, такие как яблоки и груши, а также косточковые фрукты, такие как абрикосы, вишни, миндаль и персики, ягоды, такие как клубника), Смородиновых, Ореховых, Березовых, Сумаховых, Буковых, Тутовых, Маслиновых, Актинидиевых, Лавровых, Банановых (например, банановые деревья и посадки), Мареновых (например, кофе), Чайных, Стеркулиевых, Рутовых (например, лимоны, апельсины и грейпфрут); Пасленовых (например, томаты, картофель, перец, баклажан), Лилейных, Сложноцветных (например, салат-латук, артишок и цикорий – включая корневой цикорий, эндивий или обычный цикорий), Зонтичных (например, морковь, петрушка, черешковый сельдерей и корневой сельдерей), Тыквенных (например, огурец – включая корнишон, кабачок, арбуз, тыквы и дыни), Луковых (например, лук репчатый и лук-порей), Крестоцветных (например, белокочанная капуста, краснокочанная капуста, брокколи, цветная капуста, брюссельская капуста, пак-чой, кольраби, редис, хрен, кресс-салат, китайская капуста), Бобовых (например, арахис, горох и бобы – такие как выходящая фасоль и кормовые бобы), Маревых (например, мангольд, листовая свекла, шпинат, свекла), Мальвовых (например, окра), Спаржевых (например, спаржа), садовые и лесные культуры, декоративные растения и цветы, включая срезанные цветы, травы, включая поля для гольфа, газон, а также генетически модифицированные

30 гомологи указанных культур.

Например, композицию согласно настоящему изобретению можно применять для контроля распространенных грибковых заболеваний, таких как настоящая мучнистая

роса, ржавчина, ложная мучнистая роса и антракноз, полевых культур, плодовых деревьев и овощей.

Кроме того, композицию согласно настоящему изобретению можно применять для лечения стойких заболеваний, главным образом для контроля настоящей мучнистой росы пшеницы, пирикулярноза риса, головни риса, настоящей мучнистой росы дыни, настоящей мучнистой росы томатов, ржавчины яблок, антракноза арбуза и настоящей мучнистой росы цветов. Кроме того, композиция показала очень хорошее контролирующее действие против ложной мучнистой росы огурца, ложной мучнистой росы винограда, парши, сибирской язвы и пятнистого опадения листьев.

В конкретном варианте реализации настоящего изобретения композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения или предотвращения заболеваний деревьев, вызванных грибковыми патогенами, например, панамской болезни бананов, пепельного верхушечного усыхания.

Кроме того, композицию согласно настоящему изобретению можно применять прямо на поле на культурах растений, но также *in vitro*, например, для внедрения в растительные культуры.

Неожиданно, композиция согласно настоящему изобретению, применяемая в качестве фунгицида, показала крайне высокую активность против более чем 43 грибковых патогенов (см. список ниже), из 4 различных типов, 8 различных классов и 14 различных порядков:

Вид	Тип	Класс	Порядок
<i>Rhizoctonia solani</i>	Базидиомикота	Агарикомицеты	Кантарелловые
<i>Thamnidium elegans</i>	Зигомикота	Зигомицеты	Мукоровые
<i>Phytophthora cactorum</i>	Оомикота	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Phytophthora syringae</i>	Оомикота	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Phytophthora infestans</i>	Оомикота	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Phytophthora agathidicida strain 18407</i>	Оомикота	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Phythium sp.</i>	Оомикота	Оомицеты	Пероноспоровые

<i>Plasmopara viticola</i>	Оомикота		Пероноспоровые
<i>Aspergillus versicolor</i>	Аскомикота	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Aspergillus pseudoglaucus</i>	Аскомикота	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Aspergillus sp.</i>	Аскомикота	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Penicillium vulpinum</i>	Аскомикота	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Penicillium wortmannii</i>	Аскомикота	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Trichophyton rubrum</i>	Аскомикота	Эуроциомицеты	Онигеновые
<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Ботриосфериальные
<i>Guignardia bidwellii</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Ботриосфериальные
<i>Alternaria radicina</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Плеоспоровые
<i>Phoma exigua</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Плеоспоровые
<i>Phoma betae</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Плеоспоровые
<i>Helminthosporium solani</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Плеоспоровые
<i>Cladosporium langeronii</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Капнодиальные
<i>Cladosporium haloterans</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Капнодиальные
<i>Cladosporium sp.</i>	Аскомикота	Дотидеомицеты	Капнодиальные
<i>Fusarium verticillioides</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Fusarium gramineum</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Fusarium equiseti</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Fusarium culmorum</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Fusarium avenaceum</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Acremonium sp.</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Pyricularia oryzae</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Магнапортовые
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Микроасковые
<i>Scopulariopsis fusca</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Микроасковые
<i>Colletotrichum acutatum</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гломерелловые
<i>Colletotrichum coccodes</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гломерелловые
<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гломерелловые
<i>Plectosphaerella cucumerina</i>	Аскомикота	Сордариомицеты	Гломерелловые

<i>Monilinia laxa</i>	Аскомикота	Леоциомикеты	Гелоциевые
<i>Botrytis cinerea</i>	Аскомикота	Леоциомикеты	Гелоциевые
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	Аскомикота	Леоциомикеты	Гелоциевые
<i>Gloeosporium album</i>	Аскомикота	Леоциомикеты	Гелоциевые
<i>Hymenoscyphus fraxineus</i>	Аскомикота	Леоциомикеты	Гелоциевые
<i>Geotrichum candidum</i>	Аскомикота	Сахаромицеты	Сахаромицетовые
<i>Pichia fermentans</i>	Аскомикота	Сахаромицеты	Сахаромицетовые

В частности, композиция согласно настоящему изобретению показала эффективность против грибковых патогенов растений, выбранных из типов, включающих

5 Базидиомикота, Зигомикота, Оомикота или Аскомикота.

Например, композиция согласно настоящему изобретению показала особенную эффективность по отношению к грибковым патогенам растений: *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum graminicola*, *Fusarium oxysporum*, *Sclerotiana sclerotiorum*, *Verticillium*

10 *dahlia*, *Mycosphaella graminicola* и *Sphacelotheca reiliana*.

В примере 2 комбинация 8MSOH/8MSOON в соотношении 99/1 оказалась эффективной в биологических испытаниях *in vitro* 72 грибковых патогенов профилактическим и лечебным способом.

15 В другом варианте реализации композицию, содержащую комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOON) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) или их побочных продуктов, и в которой указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOON) составляет от 0,5 до 7 % в концентрации комбинации указанных двух

20 активных соединений, можно применять в качестве антимикотического средства в пище или напитке. Настоящее изобретение также относится к пище, напитку и агенту гигиены полости рта, содержащим вышеуказанный антифунгальный агент.

Предпочтительно, 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 1 до 4 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений, более предпочтительно, указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.

5

В частности, антифунгальный или антимикотический агент согласно настоящему изобретению можно вводить в пищевые продукты или напитки для предохранения порчи пищи грибок или заражения патогенами.

10

В конкретном варианте реализации композицию согласно настоящему изобретению могут выгодно применять поставщики или розничные продавцы продуктов питания для продления срока хранения фруктов и овощей благодаря предотвращению развития грибковых патогенов растений. Например, композиции согласно настоящему изобретению могут продлевать срок хранения овощей, ягод, фруктов или срезанных цветов по меньшей мере на одну неделю.

15

Предпочтительно, вводимое количество находится в диапазоне от 0,01 до 100 ppm от массы пищи.

Более предпочтительно, от 1 до 50 ppm

20

Примеры пищи и напитков, с которыми можно смешивать антифунгальный агент согласно настоящему изобретению, включают рыбные продукты, рыбные сосиски, ветчину, сосиски и ветчину из мяса рыбы, продукты из сурими, высушенные продукты из рыбы и моллюсков, копченые продукты, соленую рыбу, креветки, полутвердые морепродукты, такие как маринованная икра трески и подобные продукты; продукты из

25

мяса домашнего скота, такие как ветчина, сосиски, бекон и рубленые мясные продукты; готовую пищу, такую как салаты, гамбургеры, пельмени, вареные бобы, китайская капуста, огурцы, маринованные овощи, такие как кимчи, сладкий картофель, японский омлет и корни лотоса с розмарином; жидкие заправки, такие как сладкий соус и суп; приправы, такие как мисо и соевый соус; лапша, такая как сырая или вареная

30

пшеничная лапша, удон, макароны, различные напитки, такие как фруктовые соки, газированные напитки, чай, молочные напитки, напитки молочнокислого брожения, кофе, какао, соевое молоко и подобные напитки; фрукты и овощи, сухое молоко,

сквашенное молоко, масло, сыр, мороженое, молочные продукты, такие как сливки, карамель, конфеты, жевательная резинка, джемы, маргарин и подобные продукты.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к дезинфицирующему
5 средству для гигиены полости рта или санитарным изделиям, содержащим комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOON) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) или их побочных продуктов, и в которой указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOON) составляет от 0,5 до 7 % в концентрации указанной комбинации двух
10 активных соединений.

Предпочтительно, 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOON) составляет от 1 до 4 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений, более предпочтительно, указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOON)
15 составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.

Предпочтительно, изделия для гигиены полости рта выбраны из средства для чистки зубов, леденца, жидкого или порошкообразного ополаскивателя для полости рта, раствора для нанесения покрытия, агента для предотвращения галитоза и жевательной
20 резинки.

Дозированная форма агента для гигиены полости рта, с которым смешивают антимикотический агент согласно настоящему изобретению, может быть любой из следующих: жидкий препарат, твердый препарат и полутвердый агент, и может
25 представлять собой средство для чистки зубов, леденец, жидкий или порошкообразный ополаскиватель для полости рта, раствор для нанесения покрытия, агент для предотвращения галитоза, жевательную резинку и подобные агенты.

Кроме того, дезинфицирующее средство согласно настоящему изобретению можно
30 применять в различных продуктах, так называемых антифунгальных товарах (товарах), таких как кухонные принадлежности, такие как разделочные доски, приспособления для мытья, такие как зубные щетки, канцтовары, такие как пишущие инструменты, ластики и бумага для заметок, одежда, такая как белье, предметы автомобильного

интерьера, такие как ручки и сиденья, домашние применения, такие как текстовые процессоры и холодильники, материалы для декора интерьера, такие как маты татами и обои, или любая стерилизация поверхностей, например, в здании или оборудовании больниц. То есть антимикотический агент замешивают в сырье на стадии производства
 5 вышеуказанных изделий и перемешивают, или при добавлении вспомогательного вещества, такого как поверхностно-активное вещество, при необходимости, с растворителем, наносят на поверхность продукта путем нанесения или распыляют в виде спрея. Жидкий состав или состав спрея можно аналогичным образом наносить на санитарные отсеки, сиденья туалета, дезинфицирующие средства для ванн и агенты
 10 против плесени. Кроме того, их можно применять в качестве санитарных изделий, таких как дезинфицирующий очиститель или влажные салфетки, путем пропитки агентом в виде жидкого состава впитывающей влагу поверхности, такой как бумага или ткань.

Выгодно, что композицию согласно настоящему изобретению можно также применять
 15 для лечения или профилактики микробной инфекции, выбранной из списка, состоящего из бактериальной, грибковой, дрожжевой и/или вирусной инфекции.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения, бактериальная инфекция включает грамположительную или грамотрицательную инфекцию.

В частности, бактериальная или дрожжевая инфекция представляет собой инфекцию, вызванную *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *S. aureus*, *S. epidermis*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *B. subtilis*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Proteus spp*, *Candida spp*, *Apophysomyces spp*,
 25 *Aspergillus*, *Mucor spp.*, *Porphyomonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythensis* или *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции, содержащей комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-
 30 (метилсульфонил)-октана (8MSOOH) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) или их побочных продуктов, и в которой указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 0,5 до 7 % в концентрации

комбинации указанных двух активных соединений, для применения в способе профилактики или лечения микоза у человека или животных.

Предпочтительно композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

- 5 Предпочтительно, 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 1 до 4 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений, более предпочтительно, указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.
- 10 Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно применять для приготовления лекарственного средства, подходящего для терапевтического или профилактического лечения грибковых заболеваний человека или животных, таких как, например, микозы, хитридиевые инфекции (Bd; Bs), дерматозы, трихофитные заболевания и кандидозы, или заболевания, вызванные *Aspergillus* spp., например,
- 15 *Aspergillus fumigatus*.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения микоз вызван инфекциями *Candida albicans* или *Trichophyton rubrum*.

- 20 В частности, антифунгальный агент согласно настоящему изобретению обладает превосходным антимикробным действием в отношении *Candida albicans*, который считается одним из видов дрожжей, вызывающих стоматит, связанный с использованием зубных протезов, поэтому при его смешивании с агентом для гигиены полости рта традиционным способом легко можно предотвращать и лечить инфекцию,
- 25 вызываемую *Candida*.

- Кроме того, антифунгальный агент согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими антимикробными агентами, такими как алкоголь, ингредиенты пряностей, такие как шалфей и розмарин, органические кислоты, такие
- 30 как лимонная кислота, молочная кислота, уксусная кислота и подобные соединения.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение фунгицидной композиции, содержащей комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси

1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) или их побочных продуктов, и в которой указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 0,5 до 7 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.

- 5 Однако, в конкретных вариантах реализации изобретения более низкая концентрация 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) в комбинации указанных двух активных соединений может быть существенно ниже 0,5 % в концентрации, составляющей, например, 0,4 % или 0,3 % или даже 0,2 %.
- 10 Предпочтительно, 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 1 до 4 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений, более предпочтительно, указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.
- 15 В частности, фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению показала эффективность против грибковых патогенов растений, выбранных из типов, включающих Базидиомикота, Зигомикота, Оомикота, Аскомикота.

В примере 2 комбинация 8MSOH/8MSOOH в соотношении 99/1 оказалась эффективной в биологических испытаниях *in vitro* 72 грибковых патогенов профилактическим и

20 лечебным способом.

Например, фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению показала особенную эффективность по отношению к грибковым патогенам растений: *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum graminicola*, *Fusarium oxysporum*, *Sclerotiana sclerotiorum*, *Verticillium dahlia*, *Mycosphaella graminicola* и *Sphacelotheca reiliana*.

25

В одном из вариантов настоящего изобретения фунгицидную композицию согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с приемлемыми носителями или разбавителями, например, в спрее.

- 30 Фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению часто будет представлять собой концентрированные составы, которые можно разбавлять водой или другой жидкостью для применения. В некоторых вариантах реализации фунгицидная

композиция также может быть составлена в виде частиц или гранулированных составов, которые распыляют или наносят без дополнительной обработки.

Предпочтительно, носители или разбавители для применения в настоящем изобретении являются фитологически приемлемыми.

В настоящем описании термин «фитологически приемлемый» состав относится к композициям, разбавителям, наполнителям и/или носителям, которые в целом подходят для применения на любой части растения в течение любой части его жизненного цикла, включая, без ограничения, семена, проростки, клетки растений, растения или цветы.

Составы можно готовить согласно методикам, способам и формулам, обычным в области сельского хозяйства. Следуя идеям настоящего изобретения, специалист в области сельского хозяйства и/или химии легко сможет приготовить желаемые композиции. Чаще всего фунгицидную композицию согласно настоящему изобретению можно составлять так, чтобы хранить и/или применять в виде водных или неводных суспензий или эмульсий, приготовленных в чистом виде или из концентрированных составов композиций. Водорастворимые, суспендируемые или эмульгируемые в воде составы также можно превратить или составить в виде твердых веществ (например, смачиваемых порошков), которые можно затем разбавлять с образованием готового состава. В некоторых составах фунгицидные композиции согласно настоящему изобретению можно также обеспечивать в среде для выращивания, например, в среде для выращивания *in vitro* растительных или других типов клеток, в лабораторной среде для выращивания растений, в почве, или для распыления на семена, проростки, корни, стебли, черешки, листья, цветы или все растение.

Эти фитологически приемлемые составы получают известным образом, например, путем смешивания фунгицидной композиции согласно настоящему изобретению с наполнителями, то есть жидкими растворителями, сжиженными газами под давлением и/или твердыми носителями, необязательно, с использованием поверхностно-активных веществ, то есть эмульгаторов и/или диспергаторов, и/или пенообразователей. Если в качестве наполнителя применяют воду, также возможно, например, применять органические растворители в качестве вспомогательных растворителей. По существу, подходящие жидкие растворители включают: ароматические соединения, такие как ксилол, толуол или алкилнафталины, хлорированные ароматические или

- хлорированные алифатические углеводороды, такие как хлорбензолы, хлорэтилены или метиленхлорид, алифатические углеводороды, такие как циклогексан или парафины, например, нефтяные фракции, спирты, такие как бутанол или гликоль, или их простые и сложные эфиры, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон или
- 5 циклогексанон, сильнополярные растворители, такие как диметилформамид и диметилсульфоксид, или также воду. Сжиженные газообразные наполнители или носители понимают как жидкости, которые являются газообразными при комнатной температуре и атмосферном давлении, например, пропелленты для аэрозолей, такие как бутан, пропан, азот и диоксид углерода. Подходящими твердыми носителями являются:
- 10 например, измельченные природные минералы, такие как каолины, глины, тальк, мел, кварц, аттапульгит, монтмориллонит или диатомитовая земля, и измельченные синтетические минералы, такие как тонкодисперсные диоксид кремния, оксид алюминия и силикаты. Подходящим твердыми носителями для гранул являются: например, дробленые и фракционированные природные минералы, такие как кальцит,
- 15 мрамор, пемза, сепиолит и доломит, или синтетические гранулы неорганических и органических порошков, таких как опилки, оболочка кокосового ореха, кукурузные початки и черешки табака. Подходящими эмульгаторами и/или пенообразователями являются: например, неионные и анионные эмульгаторы, такие как сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот, простые эфиры полиоксиэтилена и жирных
- 20 спиртов, например, алкиларилполигликолевые простые эфиры, алкилсульфонаты, алкисульфаты, арилсульфонаты, или также гидролизаты белков. Подходящими диспергаторами являются: например, лигнин-сульфитные сточные воды или метилцеллюлоза.
- 25 Фунгицидную композицию согласно настоящему изобретению можно применять в различных формах, таких как аэрозольный диспенсер, суспензия в капсулах, концентрат для холодного аэрозольного орошения, распыляемый порошок, эмульгируемый концентрат, эмульсия типа масло-в-воде, капсулированные гранулы, мелкие гранулы, сыпучий концентрат для обработки семян, газ (под давлением),
- 30 газовыделяющий продукт, гранулы, концентрат для горячего аэрозольного орошения, макрогранулы, микрогранулы, диспергируемый в масле порошок, смешиваемый с маслом сыпучий концентрат, смешиваемая с маслом жидкость, паста, палочка для растений, порошок для сухой обработки семян, покрытые пестицидом семена,

растворимый концентрат, растворимый порошок, раствор для обработки семян, концентрат суспензии (сыпучий концентрат), жидкость сверхмалого объема (СМО), суспензия сверхмалого объема (СМО), диспергируемые в воде гранулы или таблетки, диспергируемый в воде порошок для суспензионной обработки, водорастворимые гранулы или таблетки, водорастворимый порошок для обработки семян и смачиваемый порошок. Такие композиции включают не только композиции, готовые к нанесению на обрабатываемое растение или семя при помощи подходящего устройства, такого как распыляющее или опыливающее устройство, но также концентрированные коммерческие композиции, которые необходимо разбавлять перед нанесением на культуру.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения композицию можно специально наносить на фрукты и овощи в хранилищах при помощи ультразвукового аэрозольного распылителя. Ультразвуковой аэрозольный распылитель представляет собой устройство, использующее ультразвуковые волны для разбиения воды на маленькие капельки (<10 мкм) и распыления их в воздух в виде плотного холодного тумана (т.е. не полученного при кипении воды). Примеры ультразвуковых аэрозольных распылителей и систем описаны, в числе прочего, в следующих патентах США: патент США № 4 042 016; патент США № 4 058 253; патент США № 4 118 945; патент США № 4 564 375; патент США № 4 667 465; патент США № 4 702 074; патент США № 4 731 990; патент США № 4 731 998; патент США № 4 773 846; патент США № 5 454 518; патент США № 6 854 661. Обычно ультразвуковой аэрозольный распылитель включает: в целом цилиндрический корпус, имеющий аксиальный канал с выходом на передней поверхности корпуса; подвод газа и подвод жидкости, присоединенные к каналу; по меньшей мере часть передней поверхности имеет криволинейный выпуклый контур, передняя поверхность имеет плоский центральный кольцеобразный участок, окружающий выход канала; и резонатор, отстоящий и расположенный напротив выхода канала. Такие устройства широко применяют для контроля уровня влажности в теплицах, для доставки питательных веществ к растению в аэропонных культурах или для создания оптимальных уровней влажности в домах.

Авторы показали, что эту методику можно применять для нанесения продуктов, применяемых для продления свежести фруктов и овощей в хранилищах, например, природных фунгицидов. Эта методика позволяет эффективно обрабатывать фрукты и

овощи, недоступные для обработок, наносимых путем распыления или другого нанесения, из-за упаковки (т.е. на них трудно непосредственно распылять, поскольку фрукты и овощи хранятся, например, в контейнере, или поскольку распыление может повредить фрукты и овощи).

- 5 Интересно, что авторы провели испытание на эффективность на фруктах и овощах в хранилище объемом 30 м³ с использованием промышленных ультразвуковых увлажнителей MHS15 (<http://www.mainlandmart.com/humidify.html>), генерирующих 15 кг тумана в час, состоящего из капелек размером между 1 – 10 мкм, в среднем 5 микрон. Композицию согласно настоящему изобретению, представленную в виде
- 10 порошка, добавляли в контейнер для воды в аэрозольном распылителе в дозировке 400 – 600 мкМ, в зависимости от испытываемого вида растений. Порошок растворяли в воде и наносили на фрукты в форме холодного пара. Авторы подтвердили равное распределение продукта по всем обработанным культурам и легкий доступ к недостижимым ранее частям упаковки.

15

- Фунгицидную композицию согласно настоящему изобретению также можно смешивать с одним или более инсектицидами, пестицидами, аттрактантами, стерилизаторами, бактерицидами, акарицидами, нематицидами, другими фунгицидами, регуляторами роста, гербицидами, удобрениями, антидотами, химическими
- 20 сигнальными веществами, агентами подавления запаха или другими соединениями в биологической активностью. Полученные смеси обычно имеют расширенный спектр действия. Особенно выгодны смеси с другими фунгицидными соединениями.

- Фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению, содержащая смесь с
- 25 бактерицидным соединением, также может быть особенно выгодна. Примеры подходящих бактерицидных компонентов смеси могут быть выбраны из следующего списка: бронопол, дихлорофен, нитрапирин, диметилдитиокарбамат никеля, касугамицин, октилинон, фуранкарбоновая кислота, окситетрациклин, пробеназон, стрептомицин, теклофалам, сульфат меди и другие препараты меди.

30

Доза фунгицидной композиции, обычно наносимой при обработке согласно настоящему изобретению, обычно и выгодно составляет от 10 до 800 г/га, предпочтительно от 50 до 300 г/га для применений при обработке на полях. Доза

наносимой фунгицидной композиции обычно и выгодно составляет от 2 до 200 г на 100 кг семян, предпочтительно от 3 до 150 г на 100 кг семян, в случае обработки семян.

5 Понятно, что указанные дозы приведены как иллюстративные примеры способа обработки согласно настоящему изобретению. Специалист в данной области техники поймет, как приспособить применяемые дозы, в частности в соответствии с природой обрабатываемого растения или культуры.

10 Специалист в данной области поймет, что можно разработать варианты и модификации изобретения, описанного в настоящем документе, отличные от конкретно описанных. Следует понимать, что изобретение включает все такие варианты и модификации, не выходящие за рамки сущности или существенно важных характеристик изобретения. Изобретение также включает все этапы, признаки, композиции и соединения, указанные или упомянутые в настоящем описании, отдельно
15 или совместно, и любые и все комбинации любых двух или более из указанных стадий или признаков. Настоящее описание считается во всех аспектах иллюстративным, а не ограничительным, объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, и все изменения, сделанные внутри значений и диапазонов эквивалентности, считаются входящими в указанный объем.

20 Вышеприведенное описание будет более понятно со ссылками на следующие примеры. Такие примеры представляют собой примеры способов практической реализации настоящего изобретения и не должны ограничивать объем изобретения.

25 Примеры

Пример 1:

Биологические испытания *in vitro* трех грибковых патогенов

8MSOH и 8MSOON были получены от SpiroChem (Basel, Switzerland). Оба соединения
30 растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрации маточного раствора 1М. Патогенные штаммы грибов, использованные для биологических испытаний *in vitro*, были получены из микотеки Agroscope (www.mycoscope.bcis.ch) для *Alternaria radicina* и *Fusarium graminearum*. *Plectosphaerella cucumerina* выделяли из коммерческих плодов

и идентифицировали с помощью секвенирования Sanger.

- Чистые культуры трех видов грибковых патогенов растений инокулировали в PDA (картофельно-глюкозный агар), дополненный различными комбинациями смесей 8MSOH/8MSOON, которые предварительно растворяли в PDB (картофельно-глюкозный бульон) и помещали в 24-луночные стерильные культуральные планшеты (VWR International, Dietikon, Switzerland) в конечных концентрациях 10, 75, 150, 250, 375, 500, 700 и 850 мкМ, соответственно. В первый раз биологические испытания выполняли три раза (каждый раз в трех повторениях) для каждого гриба с использованием различных комбинаций, варьирующихся через каждые 10 %, то есть 100/0, 90/10, 80/20, ..., 10/90 и 0/100 для 8MSOH/8MSOON. Во второй раз биологические испытания выполняли в трех повторах для каждого гриба в различных комбинациях, варьируя через каждые 2 %, где эффект был оптимальным в первых биологических анализах, т.е. 100/0, 99,5/0,5, 99/1, 98/2, 96/4, ..., 82/18 и 80/20 для 8MSOH/8MSOON. Для каждого биологического испытания в каждую лунку помещали 2 мм агаровые пробки грибковых культур и планшеты инкубировали в течение 7 дней в фитотроне (80 % относительная влажность, постоянная температура 23 °C) при чередующихся циклах 16 ч день и 8 ч ночь. Рост мицелиев измеряли через 7 дней при помощи ImageJ (<http://imagej.net/Welcome>). EC50 оценивали, как описано в работе Schnee et al., 2013.
- Синергетические фунгитоксические действия оценивали, как описано в работе Chou (2006), и использовали программное обеспечение CompuSyn (www.combosyn.com) для определения показателя аддитивности (ПА) для комбинаций двух молекул и присутствия синергизма (ПА<1). Результаты, полученные для каждого вида грибов, приведены в таблице 1 и на рисунке 1. Показаны ED₅₀ (в мкМ) для двух молекул отдельно, для комбинации молекул, и наименьший показатель аддитивности (для испытываемых концентраций: от 10 до 850 мкМ) для наименьшей ED₅₀ испытанных комбинаций.

Отношение (8MSOH/8MSOON)	<i>A. radicina</i>	<i>F. graminearum</i>	<i>P. cucumerina</i>
100/0	228	331	312
99,5/0,5	206	192	204
99/1	166 (0,22)	30 (0,076)	267
98/2	177	168	275
96/4	180	268	303

94/6	196	446	199 (0,491)
92/8	228	393	267
90/10	192	267	236
88/12	307	720	300
86/14	235	423	261
84/16	290	404	295
82/18	218	385	296
80/20	232	292	227
70/30	290	270	257
60/40	310	303	261
50/50	354	326	273
40/60	388	363	311
30/70	536	545	460
20/80	584	625	365
10/90	594	622	439
0/100	763	536	480

Таблица 1: ED₅₀ (в мкМ) для двух молекул отдельно, для комбинации молекул, и показатель аддитивности для наименьшей ED₅₀ из испытанных концентраций (от 10 до 850 мкМ).

5

Выводы: Самые низкие ED₅₀ в отношении *A. radicina*, *F. graminearum* и *P. cucumerina* были соответственно для соотношения 99/1 (ED₅₀: 166 мкМ), 99/1 (30 мкМ) и 94/6 (199 мкМ). Самый низкий CI для самой низкой ED₅₀ в отношении трех грибковых патогенов составлял 0,22, 0,076 и 0,491 соответственно, что указывает на то, что молекулы в комбинации обладают сильным синергизмом и эффективны против

10

Пример 2:

Биологические испытания *in vitro* 72 грибковых патогенов

15 8MSOH и 8MSOON были получены от SpiroChem (Basel, Switzerland). Оба соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрации маточного раствора 1М. Патогенные штаммы грибов, использованные для биологических анализов *in vitro*, были получены из микотеки Agroscope (www.mycoscope.bcis.ch) или из коммерческих фруктов и идентифицированы с помощью секвенирования Sanger.

20 Чистые культуры 71 грибкового патогена растений инокулировали в PDA,

дополненный одной комбинацией смеси 8MSOH/8MSOOH (99/1), предварительно растворенной в PDB и помещенной в 24-луночные стерильные культуральные планшеты (VWR International, Dietikon, Switzerland) в конечных концентрациях 10, 75, 150, 250, 375, 500, 700 и 850 мкМ. Для каждого биологического испытания в каждую лунку помещали 2 мм агаровые пробки грибковых культур (испытание на лечение) и планшеты инкубировали в течение 7 дней в фитотроне (80 % относительная влажность, постоянная температура 23 °C) при чередующихся циклах 16 ч день и 8 ч ночь. Аналогично, испытание на прорастание проводили путем нанесения концентрированного раствора спор в каждую лунку. Рост мицелиев измеряли через 7 дней при помощи ImageJ (<http://imagej.net/Welcome>). EC50 оценивали, как описано в работе Schnee et al., 2013.

В приведенном ниже списке обобщены ED50 испытаний на прорастание и лечение 71 грибкового патогена: *Acremonium* sp. (276;420), *Alternaria radicina* (109;166), *Alternaria tenuissima* (<250;1419), *Aspergillus pseudoglaucus* (217;5), *Aspergillus versicolor* (540;1404), *Bionectria ochroleuca* (105;171,57), *Botryosphaeria parva* (<250;<250), *Botrytis cinerea* (156;395), *Cladosporium haloterans* (71;123), *Cladosporium langeronii* (110;190), *Cladosporium* sp. (59;322), *Cladosporium tenuissimum* (304;1113), *Colletotrichum acutatum* (222;211), *Colletotrichum coccodes* (218;534), *Colletotrichum gloeosporioides* (162;376), *Colletotrichum musae* (95;117), *Diaporthe pseudomangiferae* (<250;640), *Fusarium avenaceum* (276;440), *Fusarium avenaceum* (384;707), *Fusarium culmorum* (41;63), *Fusarium gramineum* (47;30), *Fusarium incarnatum* (<250;182), *Fusarium musae* (256;551), *Fusarium oxysporum* (105;272), *Fusarium proliferatum* (245;513), *Fusarium verticillioides* (55;94), *Geotrichum candidum* (>500;515), *Geotrichum candidum* (382;542), *Gloeosporium album* (20;236), *Guignardia bidwellii* (7;9,6'), *Hanseniaspora opuntiae* (278;306), *Hanseniaspora uvarum* (270;310), *Helminthosporium solani* (105;130), *Hymenoscyphus fraxineus* (1;98), *Hyphopichia burtonii* (75;160), *Lasiodiplodia pseudotheobromae* (<250;281), *Lasiodiplodia theobromae* (210;190), *Lasiodiplodia theobromae* (105;163), *Lasiodiplodia theobromae* (<250;270), *Monilinia fructigena* (30;43), *Monilinia laxa* (1;1), *Myrothecium* sp. (<50;172), *Nectria pseudotrichia* (101;117), *Nigrospora sphaerica* (<50;129), *Penicillium cellarum* (61;115), *Penicillium crustosum* (274;547), *Penicillium expansum* (267;658), *Penicillium expansum* (301;525), *Penicillium ochrosalmoneum* (112;289), *Penicillium roqueforti* (316;264), *Penicillium solitum* (201;753), *Penicillium*

solitum (156;389), *Penicillium solitum* (110;382), *Penicillium vulpinum* (272;93), *Penicillium wortmannii* (107;190), *Pestalotiopsis microspora* (111;722), *Phoma betae* (13;266), *Phoma exigua* (251;543), *Phomopsis* sp. (<250;158), Штамм *Phytophthora agathidicida* (1;79), *Phytophthora cactorum* (119;75), *Phytophthora infestans* (242;270), *Phytophthora syringae* (36;78), *Pichia fermentans* (218;159), *Pichia kluyveri* (381;402), *Pichia kudriavzevii* (159;323), *Plectosphaerella cucumerina* (158;266), *Rhizoctonia solani* (7;100), *Sclerotinia sclerotiorum* (161;550), *Thamnidium elegans* (248;395), *Tricophyton rubrum* (275;204).

Выводы: Комбинация 8MSOH/8MSOON в соотношении 99/1 оказалась эффективной против большого количества грибковых патогенов профилактическим и лечебным способом.

Список молекул, использованных в примерах

Сокращенное обозначение молекулы	Название по ИЮПАК
8MSOON	1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан
8MSOH	1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октан

ЦИТИРУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Schnee S, Queiroz EF, Voinesco F, Marcourt L, Dubuis P-H, Wolfender J-L, Gindro K. 2013. *Vitis vinifera* canes, a new source of antifungal compounds against *Plasmopora viticola*, *Erysiphe necator*, and *Botrytis cinerea*. J. Agric. Food Chem. 61(23):5459-67.
2. Chou TC. 2006. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol Rev 58:621-681, 2006.

Формула изобретения

1. Применение композиции, содержащей комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOON) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) и характеризующейся тем, что 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOON) составляет от 0,5 до 7 % в концентрации указанной комбинации указанных двух активных соединений, для профилактики или лечения грибковых патогенов растений.
2. Применение композиции по п. 1, характеризующееся тем, что 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOON) составляет от 1 до 4 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.
3. Применение композиции по любому из пп. 1 - 2, характеризующееся тем, что указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOON) составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.
4. Применение композиции по любому из пп. 1 – 3, характеризующееся тем, что указанная композиция представляет собой фунгитоксический и/или фунгистатический агент для растений.
5. Применение композиции по любому из пп. 1 – 4 для культур растений в поле или для применения их *in vitro*.
6. Применение композиции, содержащей комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOON) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) и характеризующейся тем, что 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOON) составляет от 0,5 до 7 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений; в качестве антимикотического средства в пище или напитке.

7. Применение композиции по п. 6, характеризующееся тем, что указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.

5 8. Дезинфицирующее средство в изделиях для гигиены полости рта или санитарных изделиях, содержащее комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) и характеризующуюся тем, что концентрация 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) составляет от 0,5 до 7 % в комбинации указанных двух активных соединений.

10 9. Дезинфицирующее средство по п. 8, характеризующееся тем, что указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.

15 10. Дезинфицирующее средство по любому из пп. 8-9, отличающееся тем, что изделия для гигиены полости рта выбраны из средства для чистки зубов, леденца, жидкого или порошкообразного ополаскивателя для полости рта, раствора для нанесения покрытия, агента для предотвращения галитоза и жевательной резинки.

20 11. Композиция, содержащая комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) и характеризующаяся тем, что 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 0,5 до 7 % в концентрации указанной комбинации двух активных соединений, для применения в способе профилактики или лечения микоза у пациентов, представляющих собой человека или животное.

25 12. Композиция для применения по п. 11, отличающаяся тем, что микоз вызван инфекциями *Candida albicans* или *Trichophyton rubrum*.

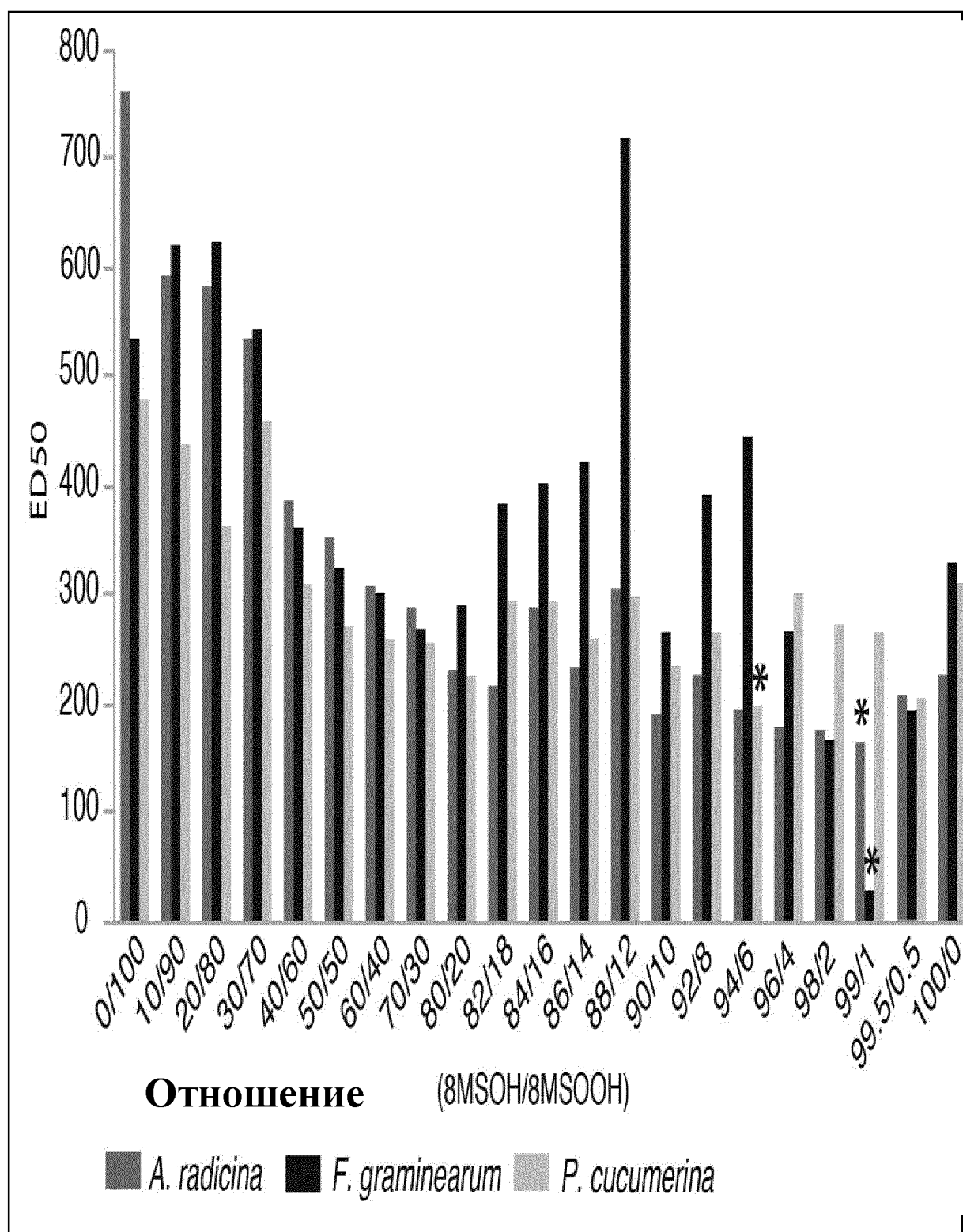
13. Фунгицидная композиция, содержащая комбинацию двух активных соединений, состоящую из смеси 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октана (8MSOOH) и 1-

изотиоцианато-8-(метилсульфинил)-октана (8MSOH) и характеризующаяся тем, что 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 0,5 до 7 % в концентрации указанной комбинации двух активных соединений.

5 14. Фунгицидная композиция по п. 11, характеризующаяся тем, что 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет от 1 до 4 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.

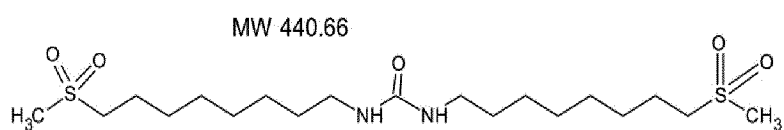
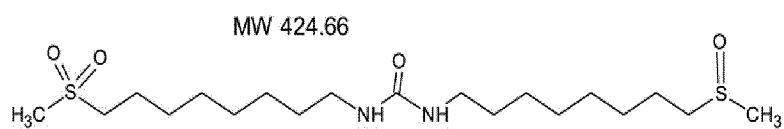
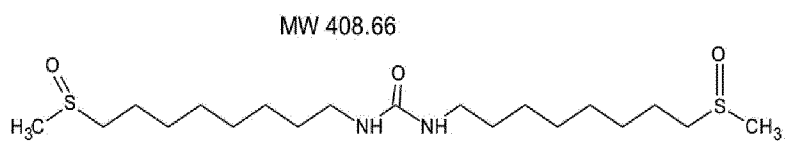
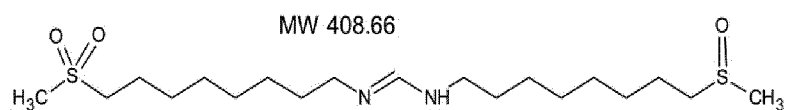
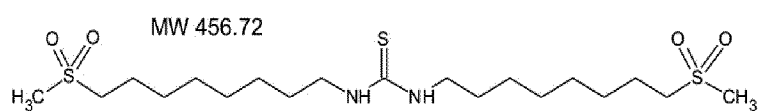
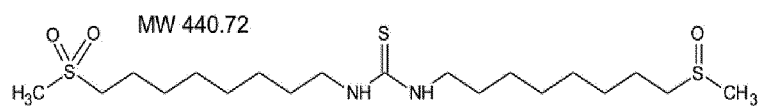
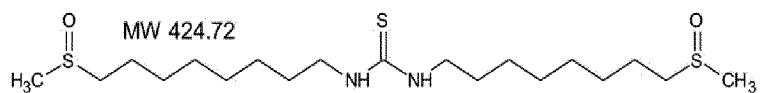
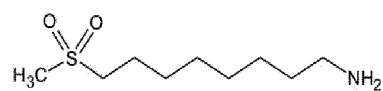
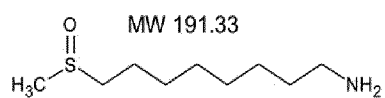
10 15. Фунгицидная композиция по любому из пп. 11 - 12, характеризующаяся тем, что указанный 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)-октан (8MSOOH) составляет 1-2 % в концентрации комбинации указанных двух активных соединений.

ФИГУРА 1



ФИГУРА 2

Свободный амин



Тиомочевина