

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292479 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.12

(51) Int. Cl. C07D 413/12 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.16

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МЕТИЛ(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-5-ВИНИЛ-4Н-ИЗОКСАЗОЛ-5-КАРБОНИЛ]АМИНО]ТЕТРАГИДРОФУРАН-2-КАРБОКСИЛАТА И ИХ ГЕРБИЦИДНЫЕ СИНЕРГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

(31) 20164735.1; 20175105.4

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.20; 2020.05.15

Оленик Бритта, Хааф Клаус

(33) EP

Бернхард, Лорентц Лотар, Кайль

(86) PCT/EP2021/056623

Биргит, Рёслер Бернд (DE)

(87) WO 2021/185806 2021.09.23

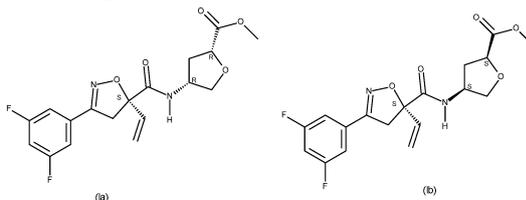
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Беляева Е.Н. (BY)

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)

(57) Изобретение касается кристаллических форм метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата (I), существующего в форме двух стереоизомеров: метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы (Ia) и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы (Ib), способа приготовления кристаллических форм, применения для приготовления стабильных агрохимических препаративных форм, а также применения в области сельского хозяйства для борьбы с вредными растениями.



A1

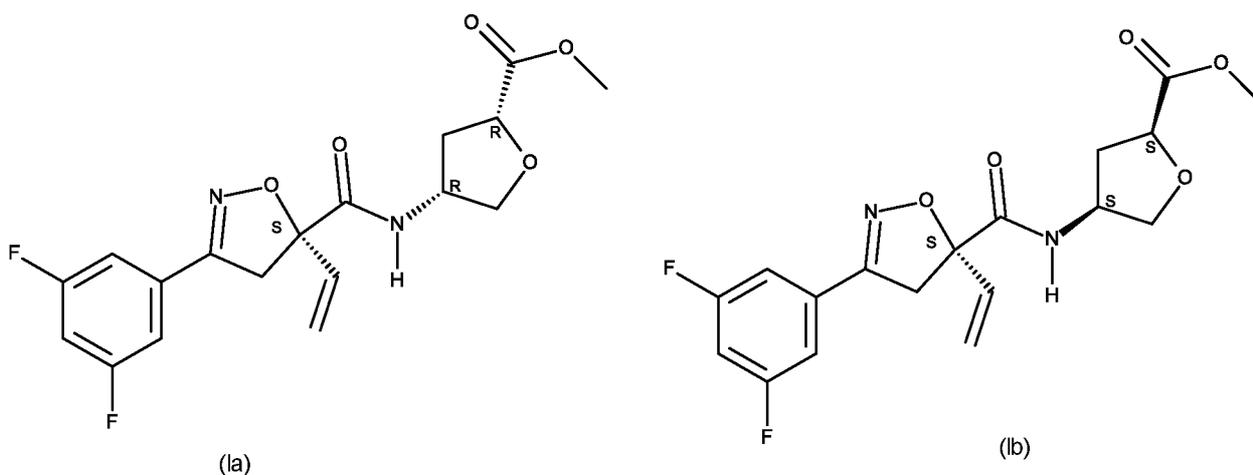
202292479

202292479

A1

Кристаллические формы метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата и их гербицидные синергические эффекты

Настоящее изобретение касается кристаллических форм метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилата (**I**), существующего в форме двух стереоизомеров: метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]-амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы (**Ia**) и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы (**Ib**), способа приготовления кристаллических форм, применения для приготовления стабильных агрохимических препаративных форм, а также применения в области сельского хозяйства для борьбы с вредными растениями.



Метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилат (**I**) является гербицидом, опубликованным в WO2018/228985.

Твердые препаративные формы (в которых активный ингредиент присутствует в твердой форме) имеют большое экономическое значение, поскольку они обладают очень хорошей стабильностью при хранении. Это, например, гранулы, инкапсулированные гранулы, таблетки, вододиспергируемые гранулы, вододиспергируемые таблетки, вододиспергируемые порошки или

вододиспергируемые порошки для обработки семян, пылевидные препаративные формы, препаративные формы, в которых активный ингредиент содержится в диспергированном виде, например, суспензионные концентраты (СК), суспензионные концентраты на масляной основе, суспензии или суспензионные концентраты для обработки семян.

Тем не менее, этот вид препаративной формы может применяться только в том случае, если активный ингредиент находится в твердой форме, наиболее предпочтительно в термодинамически наиболее стабильном варианте.

Поскольку экологические и экономические требования, предъявляемые к современным средствам защиты посевов, постоянно ужесточаются, например, в отношении спектра действия, активности и нормы внесения, желательно иметь в наличии метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилат (**I**) в кристаллической форме, который сам по себе имеет преимущества, по меньшей мере, в части площадей, по сравнению с известной формой, или способен обеспечить активное вещество в твердом составе, которое имеет преимущества, по меньшей мере, в части площадей.

Неожиданным образом, теперь найдены новые кристаллические формы метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата (**I**), которые позволяют избежать вышеупомянутых недостатков относительно стабильности при хранении, поскольку они могут быть предоставлены в виде твердого состава, обладают улучшенной гербицидной активностью по сравнению с активным веществом, раскрытым в уровне техники, и улучшенной гербицидной активностью сочетания стереоизомеров.

Настоящее изобретение касается кристаллических форм метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилата (**I**), существующего в форме двух стереоизомеров: метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]-амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы (**Ia**) и метил (2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]-амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы (**Ib**).

После кристаллизации метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата (**I**) его разделяют на два стереоизомера методом хроматографии. Кристаллический материал двух стереоизомеров охарактеризован впервые.

Следующие сигналы [максимумы пиков в °2 тета] (Таблица 1) измеряют для кристаллической формы соединения формулы (**Ia**) с использованием радиации $\text{Cu K}\alpha$ при 25°C (Рентгеновская порошковая дифрактометрия).

Следующие сигналы [максимумы пиков в °2 тета] (Таблица 1) измеряют для кристаллической формы соединения формулы (**Ib**) с использованием радиации $\text{Cu K}\alpha$ при 25°C (Рентгеновская порошковая дифрактометрия).

Таблица 1:

| Сигналы (Максимумы пиков) [°2 Тета] Соединение формулы (Ia) | Сигналы (Максимумы пиков) [°2 Тета] Соединение формулы (Ib) |
|---|---|
| 4,6 | 7,1 |
| 10,4 | 11,1 |
| 11,9 | 12,0 |
| 12,4 | 14,3 |
| 13,0 | 16,8 |
| 13,2 | 17,1 |
| 13,9 | 17,3 |
| 14,5 | 17,7 |
| 14,8 | 18,4 |
| 15,5 | 18,9 |
| 16,2 | 19,3 |
| 16,5 | 19,7 |
| 16,9 | 20,2 |
| 17,3 | 20,8 |
| 17,6 | 21,3 |
| 18,1 | 21,6 |
| 18,7 | 22,3 |

| Сигналы (Максимумы пиков) [°2 Тета] Соединение формулы (Ia) | Сигналы (Максимумы пиков) [°2 Тета] Соединение формулы (Ib) |
|---|---|
| 19,3 | 22,7 |
| 19,6 | 23,3 |
| 19,9 | 23,7 |
| 20,1 | 24,0 |
| 20,4 | 24,6 |
| 20,9 | 25,0 |
| 21,3 | 26,0 |
| 21,4 | 26,5 |
| 22,0 | 26,9 |
| 22,6 | 27,4 |
| 22,7 | 27,7 |
| 23,0 | 28,0 |
| 23,6 | 28,8 |
| 23,9 | 29,3 |
| 24,6 | 29,6 |
| 26,6 | 31,1 |
| 26,8 | 31,4 |
| 26,9 | 32,2 |
| 27,3 | 32,7 |
| 27,4 | 33,5 |
| 28,8 | 34,9 |
| 29,0 | 35,2 |
| 29,3 | 35,6 |
| 29,5 | 35,9 |
| 29,8 | 37,2 |
| 30,1 | 37,8 |
| 31,0 | 39,1 |
| 31,2 | |
| 31,4 | |

| Сигналы (Максимумы пиков) [°2 Тета] Соединение формулы (Ia) | Сигналы (Максимумы пиков) [°2 Тета] Соединение формулы (Ib) |
|---|---|
| 32,4 | |
| 32,8 | |
| 34,1 | |
| 35,1 | |
| 35,5 | |
| 35,8 | |
| 36,6 | |
| 37,4 | |
| 39,2 | |

Кристаллическая форма соединения формулы **(Ia)** характеризуется тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма с использованием радиации Cu K α при 25°C имеет, по меньшей мере, следующие сигналы: 16,9; 4,6 и 20,9, предпочтительно, по меньшей мере, следующие сигналы: 16,9; 4,6; 20,9; 17,6 и 16,5, более предпочтительно, по меньшей мере, следующие сигналы: 16,9; 4,6; 20,9; 17,6; 16,5; 28,0 и 14,5, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, следующие сигналы: 16,9; 4,6; 20,9; 17,6; 16,5; 28,0; 14,5; 22,0; 23,6 и 19,6, каждый указан как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Кристаллическая форма соединения формулы **(Ib)** характеризуется тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма с использованием радиации Cu K α при 25°C имеет, по меньшей мере, следующие сигналы: 7,1; 11,1 и 23,7, предпочтительно, по меньшей мере, следующие сигналы: 7,1; 11,1; 23,7; 24,0 и 17,1, более предпочтительно, по меньшей мере, следующие сигналы: 7,1; 11,1; 23,7; 24,0; 17,1; 17,7 и 21,6, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, следующие сигналы: 7,1; 11,1; 23,7; 24,0; 17,1; 17,7; 21,6; 20,8; 24,6 и 19,3, каждый указан как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Кристаллическая форма соединения формулы **(Ia)** особенно предпочтительно характеризуется тем, что рентгеновская порошковая

дифрактограмма с использованием радиации Cu K α при 25°C соответствует по существу дифрактограмме, показанной на Фигуре 1.

Кристаллическая форма соединения формулы (Ib) особенно предпочтительно характеризуется тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма с использованием радиации Cu K α при 25°C соответствует по существу дифрактограмме, показанной на Фигуре 2.

Кристаллическая форма соединения формулы (Ia), также как и кристаллическая форма соединения формулы (Ib) может быть охарактеризована рамановской спектроскопией на основе соответствующего спектра, который регистрируют при 25°C и с длиной волны лазера 1064 нм и с разрешением 2 см⁻¹. Кристаллические формы в соответствии с настоящим изобретением показывают, по меньшей мере, 3, зачастую, по меньшей мере, 5, в частности, по меньшей мере, 7, и особенно все из полос, указанных в следующем как максимумы пиков (Таблица 2):

Таблица 2:

| Полоса спектра КР [Максимумы пиков в см ⁻¹] Соединение формулы (Ia) | Полоса спектра КР [Максимумы пиков в см ⁻¹] Соединение формулы (Ib) |
|---|---|
| 3339 | 3343 |
| 3096 | 3103 |
| 3065 | 3081 |
| 3015 | 3063 |
| 2990 | 3034 |
| 2952 | 3016 |
| 2923 | 2993 |
| 2886 | 2968 |
| 2851 | 2957 |
| 1748 | 2941 |
| 1662 | 2887 |
| 1639 | 2855 |
| 1622 | 1756 |
| 1601 | 1655 |

| Полоса спектра КР [Максимумы пиков в см⁻¹] Соединение формулы (Ia) | Полоса спектра КР [Максимумы пиков в см⁻¹] Соединение формулы (Ib) |
|--|--|
| 1578 | 1637 |
| 1525 | 1621 |
| 1482 | 1611 |
| 1445 | 1584 |
| 1426 | 1528 |
| 1416 | 1480 |
| 1375 | 1439 |
| 1341 | 1402 |
| 1310 | 1374 |
| 1303 | 1334 |
| 1280 | 1312 |
| 1253 | 1296 |
| 1245 | 1284 |
| 1233 | 1270 |
| 1225 | 1254 |
| 1214 | 1226 |
| 1199 | 1212 |
| 1182 | 1197 |
| 1120 | 1188 |
| 1080 | 1137 |
| 1030 | 1119 |
| 1004 | 1102 |
| 982 | 1087 |
| 956 | 1077 |
| 933 | 1071 |
| 915 | 1019 |
| 900 | 1002 |
| 873 | 991 |
| 853 | 972 |
| 842 | 934 |

| Полоса спектра КР [Максимумы пиков в см⁻¹] Соединение формулы (Ia) | Полоса спектра КР [Максимумы пиков в см⁻¹] Соединение формулы (Ib) |
|--|--|
| 811 | 921 |
| 798 | 900 |
| 761 | 854 |
| 724 | 825 |
| 706 | 810 |
| 673 | 750 |
| 642 | 701 |
| 604 | 678 |
| 596 | 650 |
| 536 | 608 |
| 507 | 594 |
| 493 | 583 |
| 473 | 557 |
| 450 | 536 |
| 440 | 511 |
| 410 | 495 |
| 380 | 467 |
| 355 | 422 |
| 346 | 385 |
| 326 | 358 |
| 303 | 330 |
| 267 | 288 |
| 238 | 261 |
| 202 | 247 |
| 173 | 235 |
| 69 | 196 |
| | 145 |
| | 114 |

Кристаллическая форма соединения формулы **(Ia)** характеризуется следующими полосами: 1002, 1611 и 1621, предпочтительно, по меньшей мере, следующими полосами: 96, 1004, 1622, 1601 и 1578, более предпочтительно, по меньшей мере, следующими полосами: 96, 1004, 1622, 1601, 1578, 1375 и 267, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, следующими полосами: 96, 1004, 1622, 1601, 1578, 1375, 267 2952, 3015 и 3096.

Спектр Рамана показан на Фигуре 3.

Кристаллическая форма соединения формулы **(Ib)** характеризуется следующими полосами: 96, 1004 и 1622, предпочтительно, по меньшей мере, следующими полосами: 1002, 1611, 1621, 1374 и 261, более предпочтительно, по меньшей мере, следующими полосами: 1002, 1611, 1621, 1374, 261, 1296 и 1212, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, следующими полосами: 1002, 1611, 1621, 1374, 261, 1296, 1212, 2957, 1968 и 2941.

Спектр Рамана показан на Фигуре 4.

При выполнении термомикроскопии с соединением формулы **(Ia)** можно наблюдать две метастабильные модификации. Одна имеет температуру плавления 130 °С, а другая 152 °С.

Сtereoизомеры зачастую демонстрируют различия в биологической активности. Два изолированных кристаллических стереоизомера метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ia)** и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ib)** показывают – как предполагалось – различия в гербицидной активности. Метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ia)** имеет превосходство по активности по сравнению с метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилатом формулы **(Ib)** (смотрите Таблицы 3 - 6).

Сопоставительные испытания кристаллических соединений формул **(I)**, **(Ia)** и **(Ib)** неожиданным образом показывают, что физическая смесь, состоящая из **(Ia)** и **(Ib)**, а именно (метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилат) **(I)** имеет

превосходство по гербицидной активности по сравнению с метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилатом формулы **(Ia)**, который имеет превосходство по гербицидной активности по сравнению с метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилатом формулы **(Ib)**. Физическая смесь, состоящая из **(Ia)** и **(Ib)**, а именно (метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]-амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилат **(I)** показывает синергетический эффект (смотрите Таблицы 3 - 6).

(I), **(Ia)** и **(Ib)** в соответствии с настоящим изобретением обладают выдающейся гербицидной активностью против широкого спектра экономически важных вредных однодольных и двудольных растений.

В частности, можно привести примеры некоторых представителей однодольных и двудольных сорняков, развитие которых может контролироваться при помощи **(I)**, **(Ia)** и **(Ib)** в соответствии с настоящим изобретением, причем перечисленный список не ограничивается определенными видами.

В контексте настоящего документа можно указать стадии развития растений в соответствии с монографией по шкале BBCH "Growth stages of mono-and dicotyledonous plants" («Стадии развития одно- и двудольных растений»), 2-е изд., 2001 г., под ред. Uwe Meier, Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry (Уве Майер, Федеральный биологический исследовательский центр сельского хозяйства и лесоводства) (Biologische Bundesanstalt für Land und Forstwirtschaft).

Примеры однодольных вредных растений, на которые эффективно воздействуют **(I)**, **(Ia)** и **(Ib)** в соответствии с настоящим изобретением, относятся к родам *Hordeum* spp., *Echinochloa* spp., *Poa* spp., *Bromus* spp., *Digitaria* spp., *Eriochloa* spp., *Setaria* spp., *Pennisetum* spp., *Eleusine* spp., *Eragrostis* spp., *Panicum* spp., *Lolium* spp., *Alopecurus* sp., *Apera* sp. *Brachiaria* spp., *Leptochloa* spp., *Avena* spp., *Cyperus* spp., *Axonopris* spp., *Sorghum* spp. и *Melinis* spp.

В частности, однодольные вредные растения, на которые эффективно воздействуют **(I)**, **(Ia)** и **(Ib)** в соответствии с настоящим изобретением, выбираются из видов *Hordeum murinum*, *Echinochloa crus-galli*, *Poa annua*, *Bromus rubens* L., *Bromus rigidus*, *Bromus secalinus* L., *Digitaria insularis*, *Digitaria*

sanguinalis, *Eriochloa gracilis*, *Setaria faberi*, *Setaria viridis*, *Pennisetum glaucum*, *Eleusine indica*, *Eragrostis pectinacea*, *Panicum miliaceum*, *Lolium sp.*, *Brachiaria platyphylla*, *Leptochloa fusca*, *Avena fatua*, *Cyperus compressus*, *Cyperus esculentes*, *Axonopris offinis*, *Sorghum halapense*, *Alopecurus myosuroides*, *Apera spica-venti* и *Melinis repens*.

Двудольными вредными растениями, на которые эффективно воздействуют **(I)**, **(Ia)** и **(Ib)** в соответствии с настоящим изобретением, являются виды растений из родов *Amaranthus spp.*, *Polygonum spp.*, *Medicago spp.*, *Mollugo spp.*, *Cyclosperrum spp.*, *Stellaria spp.*, *Gnaphalium spp.*, *Taraxacum spp.*, *Oenothera spp.*, *Amsinckia spp.*, *Erodium spp.*, *Erigeron spp.*, *Senecio spp.*, *Lamium spp.*, *Kochia spp.*, *Chenopodium spp.*, *Lactuca spp.*, *Malva spp.*, *Ipomoea spp.*, *Brassica spp.*, *Sinapis spp.*, *Urtica spp.*, *Sida spp.*, *Portulaca spp.*, *Richardia spp.*, *Ambrosia spp.*, *Calandrinia spp.*, *Sisymbrium spp.*, *Sesbania spp.*, *Capsella spp.*, *Sonchus spp.*, *Euphorbia spp.*, *Helianthus spp.*, *Coronopus spp.*, *Salsola spp.*, *Abutilon spp.*, *Vicia spp.*, *Epilobium spp.*, *Cardamine spp.*, *Picris spp.*, *Trifolium spp.*, *Galinsoga spp.*, *Epimedium spp.*, *Marchantia spp.*, *Solanum spp.*, *Oxalis spp.*, *Metricaria spp.*, *Plantago spp.*, *Tribulus spp.*, *Cenchrus spp.*, *Bidens spp.*, *Veronica spp.*, и *Hypochaeris spp.*

В частности, двудольные вредные растения, на которые эффективно воздействуют **(I)**, **(Ia)** и **(Ib)** в соответствии с настоящим изобретением, могут быть выбраны, например, из видов *Amaranthus spinosus*, *Amaranthus palmer*, *Amaranthis rudis*, *Polygonum convolvulus*, *Medicago polymorpha*, *Mollugo verticillata*, *Cyclosperrum leptophyllum*, *Stellaria media*, *Gnaphalium purpureum*, *Taraxacum officinale*, *Oenothera laciniata*, *Amsinckia intermedia*, *Erodium cicutarium*, *Erodium moschatum*, *Erigeron bonariensis*, *Senecio vulgaris*, *Lamium sp.*, *Erigeron canadensis*, *Polygonum aviculare*, *Kochia scoparia*, *Chenopodium album*, *Lactuca serriola*, *Malva parviflora*, *Malva neglecta*, *Ipomoea hederacea*, *Ipomoea lacunose*, *Brassica nigra*, *Sinapis arvensis*, *Urtica dioica*, *Amaranthus blitoides*, *Amaranthus retroflexus*, *Amaranthus hybridus*, *Amaranthus lividus*, *Sida spinosa*, *Portulaca oleracea*, *Richardia scabra*, *Ambrosia artemisiifolia*, *Calandrinia caulescens*, *Sisymbrium irio*, *Sesbania exaltata*, *Capsella bursa-pastoris*, *Sonchus oleraceus*, *Euphorbia maculate*, *Helianthus annuus*, *Coronopus didymus*, *Salsola tragus*, *Abutilon theophrasti*, *Vicia benghalensis L.*, *Epilobium paniculatum*, *Cardamine spp.*, *Picris echioides*, *Trifolium spp.*, *Galinsoga spp.*, *Epimedium spp.*, *Marchantia spp.*, *Solanum spp.*, *Oxalis spp.*, *Matricaria chamomilla*,

Plantago spp., *Tribulus terrestris*, *Salsola kali*, *Cenchrus* spp., *Bidens bipinnata*, *Veronica* sp., *Galium aparine* L., *Papaver rhoeas*, *Viola arvensis*, *Centaurea cyanus* и *Hypochaeris radicata*.

(I), **(Ia)** и **(Ib)**, используемые в соответствии с настоящим изобретением, применяют один, два или три раза в год по григорианскому календарю, т.е. в одной области применения, в двух или в трех областях применения в год в соответствии с григорианским календарем.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение касается применения кристаллических форм метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата **(I)**, существующего в форме двух стереоизомеров: метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]-амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы **(Ia)** и метил (2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы **(Ib)** в области сельского хозяйства для борьбы с вредными растениями и использования для борьбы с нежелательным ростом растений в культурах полезных растений.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение касается применения кристаллических форм метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата **(I)**, существующего в форме двух стереоизомеров: метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]-амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы **(Ia)** и метил (2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы **(Ib)** для борьбы с нежелательным ростом растений в культурах полезных растений.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение касается средства для защиты растений, содержащего коисталлические формы метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата **(I)**, существующего в форме двух стереоизомеров: метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]-амино]тетрагидрофуран-2-

карбоксилата формулы **(Ia)** и метил (2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы **(Ib)** и может дополнительно содержать одну или более приемлемых с точки зрения сельского хозяйства добавок, обычных для препаративных форм средств для защиты растений.

Соединения формул **(I)**, **(Ia)** и **(Ib)** в соответствии с настоящим изобретением могут иметь различные препаративные формы, в зависимости от преобладающих биологических и/или физико-химических параметров. Ниже приведены примеры общих вариантов возможных препаративных форм:

смачиваемые порошки (СП), растворимые в воде порошки (ВП), растворимые в воде концентраты, распыляемые растворы, суспензионные концентраты (СК), эмульсионно-дисперсные системы на масляной и водной основе, маслорастворимые растворы, капсулированные суспензии (КС), пылевидные продукты (ПП), препараты для обработки семян, гранулы для разбросного внесения удобрений и для внесения в почву, гранулы (ГР) в виде микрогранул, гранулы для распыления, гранулы с оболочкой, гранулы для адсорбции, водно-диспергируемые гранулы (ВДГ), растворимые в воде гранулы (ВГ), препаративные форму УМО, микрокапсулы и воскообразные препараты.

Предпочтительными являются твердые препаративные формы (в которых активный ингредиент содержится в твердой форме), например, гранулы, инкапсулированные гранулы, таблетки, вододиспергируемые гранулы, вододиспергируемые таблетки, вододиспергируемые порошки или вододиспергируемые порошки для обработки семян, пылевидные препаративные формы, препаративные формы, в которых активный ингредиент содержится в диспергированном виде, например, суспензионные концентраты (СК), суспензионные концентраты на масляной основе, суспоэмульсии или суспензионные концентраты для обработки семян.

Эти отдельные виды препаративных форм, в принципе, известны и описаны, например, в: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], том 7, С. Hanser Verlag Munich, 4-ое изд. 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying" Handbook, 3-ье изд. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

Вспомогательные вещества, необходимые для производства препаративных форм, такие как инертные материалы, ПАВ, растворители и другие аддитивы, также известны и описаны, например, в: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2-ое изд., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2-ое изд., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2-ое изд., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte" [Interface-active Ethylene Oxide Adducts], Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], том 7, C. Hanser Verlag Munich, 4-ое изд. 1986.

Смачиваемые порошки представляют собой препаративные формы, которые могут равномерно растворяться в воде и в дополнение к активному ингредиенту, помимо разбавителя или инертного вещества, содержат также ПАВ ионного и/или неионного типа (увлажняющие реагенты, дисперсанты), например полиоксиэтилированные алкилфенолы, полиоксиэтилированные жирные спирты, полиоксиэтилированные жирные амины, сульфаты полигликолевых эфиров жирных спиртов, алкансульфонаты, алкилбензолсульфонаты, лигносульфонат натрия, 2,2'-динафтилметан-6,6'-дисульфонат натрия, дибутилнафталинсульфонат натрия или же олеолметилтаурат натрия. Для получения смачиваемых порошков, гербицидно-активные вещества измельчаются в порошок при помощи, например, обычного оборудования, такого как молотковые мельницы, воздушно-струйные мельницы и аэродинамические диспергаторы, и при этом они одновременно или поэтапно смешиваются со вспомогательными веществами, необходимыми для создания препаративных форм.

Пылевидные порошки получают путем измельчения активного ингредиента вместе с мелкодисперсными твердыми веществами, такими как, например, тальк, природные глины, такие как каолин, бентонит и пирофиллит или диатомитовая земля.

Суспензионные концентраты могут быть на водной или масляной основе. Они могут быть получены, например, путем мокрого шлифования с помощью имеющихся в продаже шаровых мельниц, при необходимости с добавлением ПАВ, список которых приведен выше, например, для других типов препаративных форм.

Гранулы могут быть получены либо распылением активного ингредиента на способный к адсорбированию, гранулированный инертный материал, либо нанесением концентратов активных ингредиентов с помощью клеящих средств, например поливинилового спирта, полиакрилата натрия или минеральных масел, на поверхность носителя, например песка, каолинита или гранулированного инертного материала. Также соответствующие активные ингредиенты могут быть гранулированы с использованием обычного способа получения гранулированных удобрений, при необходимости, в смеси с удобрениями.

Диспергируемые в воде гранулы обычно получают с помощью обычных процессов, таких как сушка распылением, гранулирование в кипящем слое, гранулирование в дисковом грануляторе, смешивание высокоскоростными смесителями и экструзия без использования твердого инертного материала.

Для производства дисковых гранул, гранул с псевдосжиженным слоем, экструдерных гранул и распыляемых гранул смотрите, например, способы в "Spray-Drying Handbook" 3-ье изд. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, стр. 147 и след.; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5-ое изд., McGraw-Hill, New York 1973, стр. 8-57.

Дополнительные подробности относительно препаративных форм средств защиты посевов смотрите, например, в G.C. Klingman, "Weed Control as a Science", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, стр. 81-96 и J.D. Freyer, S.A. Evans, "Weed Control Handbook", 5-ое изд.

Таким образом, настоящее изобретение также предоставляет способ борьбы с вредными растениями и/или регулирования роста растений, отличающийся тем, что эффективное количество

- кристаллических форм соединения формул **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)** или любых их смесей,

или

- агрохимической препаративной формы по настоящему изобретению, как определено выше,

наносят на растения, семена растений, почву, в которой или на которой произрастают растения, или на обрабатываемую посевную площадь.

Na₂SO₄, отфильтровали и выпарили в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии с использованием силикагеля в качестве неподвижной фазы с последующим выпариванием растворителя. К остатку добавили N-гептан и получившиеся кристаллы отфильтровали. Выход 75 мг (21 %).

¹H-ЯМР(400.0 MHz, CDCl₃):

δ= 7.262(28.6);7.180(2.2);7.174(2.6);7.171(1.5);7.163(1.5);7.160(2.6);7.154(2.1);6.903(0.8);6.887(0.9);6.882(1.6);6.876(0.8);6.860(0.8);6.176(2.0);6.150(2.3);6.133(2.4);6.106(2.5);5.560(1.8);5.558(1.8);5.544(1.7);5.543(1.7);5.517(1.5);5.515(1.5);5.501(1.5);5.500(1.4);5.357(1.6);5.356(1.6);5.343(1.5);5.342(1.5);5.330(1.5);5.329(1.5);5.316(1.4);5.315(1.4);5.299(9.2);4.603(0.5);4.596(0.6);4.591(0.6);4.585(0.6);4.579(0.6);4.574(1.1);4.565(1.2);4.558(1.1);4.550(1.4);4.542(0.9);4.534(0.9);4.525(0.8);4.056(0.8);4.043(0.9);4.041(0.9);4.033(1.3);4.028(0.8);4.020(1.3);4.017(1.4);4.004(1.1);3.950(0.7);3.946(0.7);3.944(0.7);3.929(1.1);3.922(2.7);3.905(0.5);3.899(2.3);3.878(2.2);3.856(2.2);3.814(15.9);3.800(16.0);3.322(1.9);3.313(1.9);3.279(1.6);3.270(1.7);2.566(0.5);2.564(0.5);2.555(0.6);2.549(0.5);2.546(0.5);2.540(0.6);2.538(0.6);2.531(0.6);2.529(0.6);2.514(0.5);2.511(0.6);2.094(0.6);2.060(0.5);2.052(0.5);2.044(0.6);1.577(5.9);0.000(11.4)

Приготовление метил-цис-4-аминотетрагидрофуран-2-гидрохлорид карбоновой кислоты известно из G.R. Ott et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 694–699.

Продукт метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилат) (**I**) разделили на метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы (**Ia**) и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы (**Ib**) с применением стандартной хроматографии. После выпаривания растворителя получили соединение формул (**Ia**) и (**Ib**) в виде кристаллического материала.

Данные ЯМР соединения формулы (**Ia**)

¹H-ЯМР(400.6 MHz, CDCl₃):

δ= 7.494(0.6);7.474(0.6);7.278(0.9);7.184(1.5);7.178(2.0);7.176(1.4);7.167(1.3);7.164(2.0);7.159(1.7);6.906(0.6);6.890(0.7);6.884(1.3);6.879(0.7);6.863(0.6);6.180(1.1);6.153(1.2);6.137(1.4);6.110(1.4);5.560(2.2);5.559(2.2);5.516(1.9);5.516(1.9);5.358(2.1);5.3

31(2.0);4.622(0.5);4.615(0.6);4.611(0.6);4.608(0.6);4.602(0.6);4.597(0.6);4.562(1.0);4.553(1.2);4.539(1.2);4.530(1.1);4.060(0.9);4.047(1.0);4.036(1.5);4.023(1.4);3.955(1.1);3.951(1.2);3.928(2.9);3.885(2.5);3.801(16.0);3.322(2.3);3.279(2.0);2.569(0.5);2.551(0.6);2.546(0.6);2.534(0.7);2.528(0.6);2.517(0.7);2.511(0.7);2.493(0.6);2.056(0.5);2.050(0.8);2.043(0.6);2.015(0.8);2.009(0.5);0.000(0.8)

Данные ЯМР соединения формулы **(Ib)**

¹H-ЯМР(400.6 MHz, CDCl₃):

δ= 7.461(0.7);7.442(0.7);7.278(0.9);7.184(1.6);7.178(2.0);7.164(2.1);7.159(1.6);6.907(0.6);6.891(0.8);6.885(1.3);6.880(0.7);6.864(0.7);6.179(1.1);6.152(1.3);6.136(1.4);6.109(1.4);5.543(2.3);5.500(2.0);5.344(2.2);5.317(2.1);4.593(0.6);4.587(0.7);4.579(1.6);4.570(1.8);4.563(0.6);4.555(1.5);4.546(1.2);4.043(1.0);4.030(1.0);4.019(1.6);4.006(1.4);3.935(1.2);3.930(1.2);3.905(3.0);3.862(2.6);3.814(16.0);3.331(2.4);3.288(2.1);2.596(0.5);2.579(0.6);2.573(0.6);2.562(0.7);2.555(0.6);2.544(0.7);2.538(0.7);2.521(0.6);2.107(0.6);2.101(0.9);2.095(0.6);2.073(0.5);2.067(0.8);2.060(0.5);1.257(0.5);0.000(0.8)

Соотношение между **(Ia)** и **(Ib)** в **(I)** варьируется от 1,5 до 0,5 и от 0,5 до 1,5.

Различие между метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилатом, опубликованным в WO2018/228985, и метил(2R*,4R*)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]тетрагидрофуран-2-карбоксилатом **(I)** в соответствии с настоящим изобретением заключается в его кристалличности, которая впервые проявляется при нанесении N-гептана на неочищенный продукт (смотрите 2 этап его приготовления). Разделенные стереоизомеры также впервые проявляются в виде кристаллического продукта.

2. Порядок составления перечней пиков ЯМР

Данные ¹H-ЯМР по отобраным образцам записываются в виде перечня пиков ¹H-ЯМР. δВ круглых скобках указаны значения в ч./млн и интенсивности сигнала для каждого пика сигнала. Точка с запятой используется в качестве разделителя между парами δ-значение – интенсивность сигнала.

Таким образом, перечень пиков имеет следующую форму:

δ₁ (интенсивность₁); δ₂ (интенсивность₂);.....; δ_i (интенсивность_i);.....; δ_n (интенсивность_n)

Интенсивность острых сигналов взаимосвязана с высотой сигналов в отпечатанном спектре ^1H -ЯМР в см и показывает фактические отношения интенсивности сигналов. Из широких сигналов могут быть показаны несколько пиков или середина сигнала, а также их относительная интенсивность в сравнении с наиболее интенсивным сигналом в спектре.

Тетраметилсилан или химический сдвиг растворителя в случаях, когда образец не содержит тетраметилсилана, используют для калибровки химического сдвига для ^1H -спектров. Таким образом, в перечнях пиков ^1H -ЯМР могут появляться пики тетраметилсилана, но не обязательно.

Перечни пиков ^1H -ЯМР эквивалентны классическим отпечаткам ^1H -ЯМР и обычно включают все пики, которые перечислены при классической интерпретации ^1H -ЯМР.

Дополнительно могут быть показаны сигналы растворителей, стереоизомеров соединений, которые также, в некоторых случаях, являются целью изобретения, и/или пики примесей, например, классические сигналы ^1H -ЯМР.

Сигналы растворителя ^1H -ЯМР, сигнал тетраметилсилана и сигнал воды в соответствующем растворителе исключаются из калибровки относительной интенсивности, поскольку они имеют очень высокие значения интенсивности.

В среднем, пики стереоизомеров соединений по настоящему изобретению и/или пики примесей обычно имеют более низкую интенсивность, чем пики соединений по настоящему изобретению (например, с чистотой $>90\%$).

Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для определенных процессов получения. Таким образом, их соответствующие пики могут помочь исследовать воспроизведение процесса с помощью «отпечатков побочных продуктов».

Специалист, рассчитывающий пики целевых соединений известными методами (MestreC, ACD-симуляция, а также с определенными эмпирически ожидаемыми значениями), может выделить пики целевых соединений, при необходимости, с использованием дополнительных фильтров интенсивности. Такое выделение пиков аналогично выбору обычных пиков при классической интерпретации данных ^1H -ЯМР.

Используемый растворитель можно извлечь из файла JCAMP с помощью параметра «растворитель», частоты спектрометра с помощью «наблюдаемой частоты» и типа спектрометра с помощью «спектрометр/система данных».

Данные ^{13}C -ЯМР отображаются аналогично данным ^1H ЯМР в виде перечней пиков из широкополосных спектров ^{13}C -ЯМР с развязкой. Сигналы ^{13}C -ЯМР растворителей и тетраметилсилана исключаются из калибровки относительной интенсивности, поскольку они могут иметь очень высокие значения интенсивности.

Более подробная информация по описанию данных ЯМР с перечнями пиков приведена в публикации «Перечисление данных по перечням пиков ЯМР в патентных заявках» в базе данных Research Disclosure Database, № 564025.

3. Характеристика кристаллических форм

Методы

Если не указано иное, все данные, которые являются частью настоящей заявки, были подготовлены в соответствии с методами, описание которых приведено ниже. Используемые для измерений образцы применяли непосредственно и не подвергали никакой дополнительной подготовке.

Дифракционные рентгенограммы

Дифракционные рентгенограммы регистрировали при комнатной температуре на рентгенодифрактометрах X'Pert PRO (PANalytical) и STOE STADI-P (излучение Cu K альфа 1, длина волны 1,5406 Å). Все отражения рентгеновских сигналов приведены в виде значений $^{\circ}2\theta$ (тета) (максимумы пиков) с разрешением $\pm 0,2^{\circ}$.

Комбинационное рассеяние

Спектры комбинационного рассеяния регистрировали при комнатной температуре с использованием рамановских спектрофотометров с преобразованием Фурье (модель RFS 100 и MultiRam) производства Bruker. Было принято разрешение 2 см^{-1} . Измерения проводили в стеклянных флаконах или алюминиевых дисках.

Термомикроскопия

Увеличение Axio Scope.A1 и Axioskop 40 (Zeiss): 100 x Свет: Поляризованный и нормально проходящий свет

4. Биологические тесты

Методика послевсходовых обработок

Семена злаковых и широколиственных сорняков высевали в горшки (диаметром 7 см), заполненные супесчаной почвой. После прорастания растения выращивали в оптимальных условиях до стадии роста ВВСН от 11 до 14 в зависимости от вида.

Обработку выполняли в режиме послевсходовой обработки засаженных растений в горшках с объемом опрыскивания 300 л воды на гектар. Гербициды применяли отдельно и в сочетании в соответствии с описанием.

Опыты проводили в теплице, обеспечивающей оптимальные условия выращивания.

Гербицидное действие оценивали через 21 день после нанесения путем визуального сравнения обработанных и необработанных растений (от 0 % = отсутствие эффекта до 100 % = полное отмирание).

Соединения формул **(Ia)**, **(Ib)** и **(I)** были приготовлены в виде препаративной формы СП (смачивающийся порошок).

Использовали следующие аббревиатуры:

ВВСН = код ВВСН предоставляет информацию о стадии морфологического развития растения. Официально эта аббревиатура обозначает Biologische Bundesanstalt, Bundessortenamt und Chemische Industrie [Федеральный биологический институт сельского и лесного хозяйства, Федеральное управление сортов сельскохозяйственных культур и химической промышленности]. Диапазон ВВСН 00-10 обозначает стадии прорастания семян до выхода на поверхность. Диапазон ВВСН 11-25 обозначает стадии развития листьев до посадки (соответствует количеству побегов или боковых побегов).

В опытах использовали следующие биотипы широколистных сорняков и сорных злаков:

ALOMY – чувствительный (*Alopecurus myosuroides*) чувствительный к обычным гербицидно-активным соединениям.

ALOMY_R (резистентный) (*Alopecurus myosuroides*) устойчивый к гербицидно-активным соединениям группы А и В HRAC; смесь популяций полевого происхождения с повышенной метаболической резистентностью (ПМР) и некоторой резистентностью к сайту-мишени (PCM).

LOLRI – чувствительный (*Lolium rigidum*) чувствительный к обычным гербицидно-активным соединениям.

LOLRI_R (резистентный) (*Lolium rigidum*) устойчивый к гербицидно-активным соединениям группы А и В HRAC; смесь популяций полевого происхождения с повышенной метаболической резистентностью (ПМР) и некоторой резистентностью к сайту-мишени (PCM).

AMAPA_R (резистентный) (*Amaranthus palmeri*) устойчивый к гербицидно-активным соединениям группы А и В HRAC; смесь популяций полевого происхождения с повышенной метаболической резистентностью (ПМР) и некоторой резистентностью к сайту-мишени (PCM).

CHRVI (*Chloris virgate*) хлорис прутьевидная

KCHSC (*kochia scoparia*) бассия веничная

MATIN (*matricaria inodora*) трёхрёберник непахучий

POLCO (*polygonum convolvulus*) горец вьюнковый

ABUTH (*abutilon theophrasti*) канатник Теофраста

AMAPA (*amaranthus palmeri*) щирица Палмера

BIDPI (*bidens pilosa*) череда волосистая

CHEAL (*Chenopodium album*) марь гигантская

EPHHL (*euphorbia heterophylla*) молочай разнолистный

XANST (*xanthium strumarium*) дурнишник обыкновенный

EMEAU (*Emex australis*) - южный трехугольный дявольский шип

GALAP (*Gallium aparine*) – подмаренник цепкий

Синергическую гербицидную активность рассчитывали по формуле Колби (см. S.R. Colby; Weeds 15 (1967), 20-22):

Согласно Колби синергетический эффект гербицидных активных ингредиентов указывается, если измеренная эффективность выше ожидаемой, которая рассчитывается по его формуле для двухкомпонентных смесей.

$$E^C = A + B - (A \times B) / 100$$

Результаты показаны в Таблицах 3 - 6 ниже:

Таблица 3:

| Соединение | г/га (la) | г/га (lb) | CHRVI | | | EMEAU | | | KCHSC | | | LOLRI | | |
|------------|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|
| | | | Наблюдаемое | Ожидаемое | Синергия |
| (la) | 50 | 0 | 35 | | | 80 | | 70 | | 90 | 20 | | | |
| | 25 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| | 12,5 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| | 6,25 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| (lb) | 0 | 50 | 20 | | | 45 | | 40 | | 0 | 0 | | | |
| | 0 | 25 | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 12,5 | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 6,25 | | | | | | | | | | | | |
| (l) | 50 | | 95 | 48 | 47 | 97 | 89 | 8 | 95 | 82 | 13 | 95 | 90 | 5 |
| | 25 | | | | | | | | | | | | | |
| | 12,5 | | | | | | | | | | | | | |
| | 6,25 | | | | | | | | | | | | | |

Таблица 4:

| Соединение | г/га (la) | г/га (lb) | LOLRI_R | | | GALAP | | | MATIN | | | POLCO | | |
|------------|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|
| | | | Наблюдаемое | Ожидаемое | Синергия |
| (la) | 50 | 0 | 30 | | | 75 | | 0 | | 85 | | | | |
| | 25 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| | 12,5 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| | 6,25 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| (lb) | 0 | 50 | 0 | | | 35 | | 0 | | 40 | | | | |
| | 0 | 25 | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 12,5 | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 6,25 | | | | | | | | | | | | |
| (l) | 50 | | 40 | 30 | 10 | 90 | 84 | 6 | 20 | 0 | 20 | 95 | 91 | 4 |
| | 25 | | | | | | | | | | | | | |
| | 12,5 | | | | | | | | | | | | | |
| | 6,25 | | | | | | | | | | | | | |

Таблица 5:

| Соединение | г/га (1a) | г/га (1b) | ABUTH | | | AMAPA-R | | | BIDPI | | |
|------------|--------------|--------------|-----------------|---------------|----------|-----------------|---------------|----------|-----------------|---------------|----------|
| | | | Наблюда емое | Ожидаем ое | Синергия | Наблюда емое | Ожидаем ое | Синергия | Наблюда емое | Ожидаем ое | Синергия |
| (1a) | 100 | 0 | | | | | | | | | |
| | 50 | 0 | 60 | | | | | | | | |
| | 25 | 0 | 45 | | | 35 | | | 30 | | |
| (1b) | 0 | 100 | | | | | | | | | |
| | 0 | 50 | 20 | | | | | | | | |
| | 0 | 25 | 10 | | | 25 | | | 10 | | |
| (1) | 100 | 100 | | | | | | | | | |
| | 50 | 50 | 75 | 68 | 7 | | | | | | |
| | 25 | 25 | 75 | 51 | 25 | 65 | 51 | 14 | 65 | 37 | 28 |

Таблица 6:

| Соединение | г/га (1a) | г/га (1b) | CHEAL | | | EPHHL | | | XANST | | |
|------------|--------------|--------------|-----------------|---------------|----------|-----------------|---------------|----------|-----------------|---------------|----------|
| | | | Наблюда емое | Ожидаем ое | Синергия | Наблюда емое | Ожидаем ое | Синергия | Наблюда емое | Ожидаем ое | Синергия |
| (1a) | 100 | 0 | | | | | | | 20 | | |
| | 50 | 0 | | | | 35 | | | 20 | | |
| | 25 | 0 | 70 | | | 30 | | | 0 | | |
| (1b) | 0 | 100 | | | | | | | 20 | | |
| | 0 | 50 | 60 | | | 35 | | | 10 | | |
| | 0 | 25 | 20 | | | 35 | | | 0 | | |
| (1) | 100 | 100 | | | | | | | 65 | 36 | 29 |
| | 50 | 50 | | | | 70 | 58 | 12 | 35 | 28 | 7 |
| | 25 | 25 | 95 | 76 | 19 | 65 | 55 | 11 | 35 | 0 | 35 |

Формула изобретения

1. Метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ia)** и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ib)** в соответствующей кристаллизованной форме, **отличающиеся тем**, что рентгеновская порошковая дифрактограмма с использованием радиации Cu K α при 25°C имеет, по меньшей мере, 3 из следующих 2 θ (2 тета) значений:

| Сигналы (Максимумы пиков) [°2 Тета] Соединение формулы (Ia) | Сигналы (Максимумы пиков) [°2 Тета] Соединение формулы (Ib) |
|---|---|
| 16,9 | 7,1 |
| 4,6 | 11,1 |
| 20,9 | 23,7 |
| 17,6 | 24,0 |
| 16,5 | 17,1 |
| 28,0 | 17,7 |
| 14,5 | 21,6 |
| 22,0 | 20,8 |
| 23,6 | 24,6 |
| 19,6 | 19,3 |

2. Метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ia)** и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4H-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ib)** по п. 1, **отличающиеся тем**, что рентгеновская порошковая дифрактограмма с использованием радиации Cu K α при 25°C имеет, по меньшей мере, 4, предпочтительно, по меньшей мере, 6, более предпочтительно все из 2 θ (2 тета) значений, указанных в п. 1.

3. Метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ia)** и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ib)** в соответствующей кристаллизованной форме по пп. 1 или 2, в которых соотношение между **(Ia)** и **(Ib)** варьируется от 1,5 до 0,5 и от 0,5 до 1,5.

4. Средство для защиты растений, содержащее метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ia)** и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ib)** в соответствующей кристаллизованной форме по любому из пп. 1 - 3.

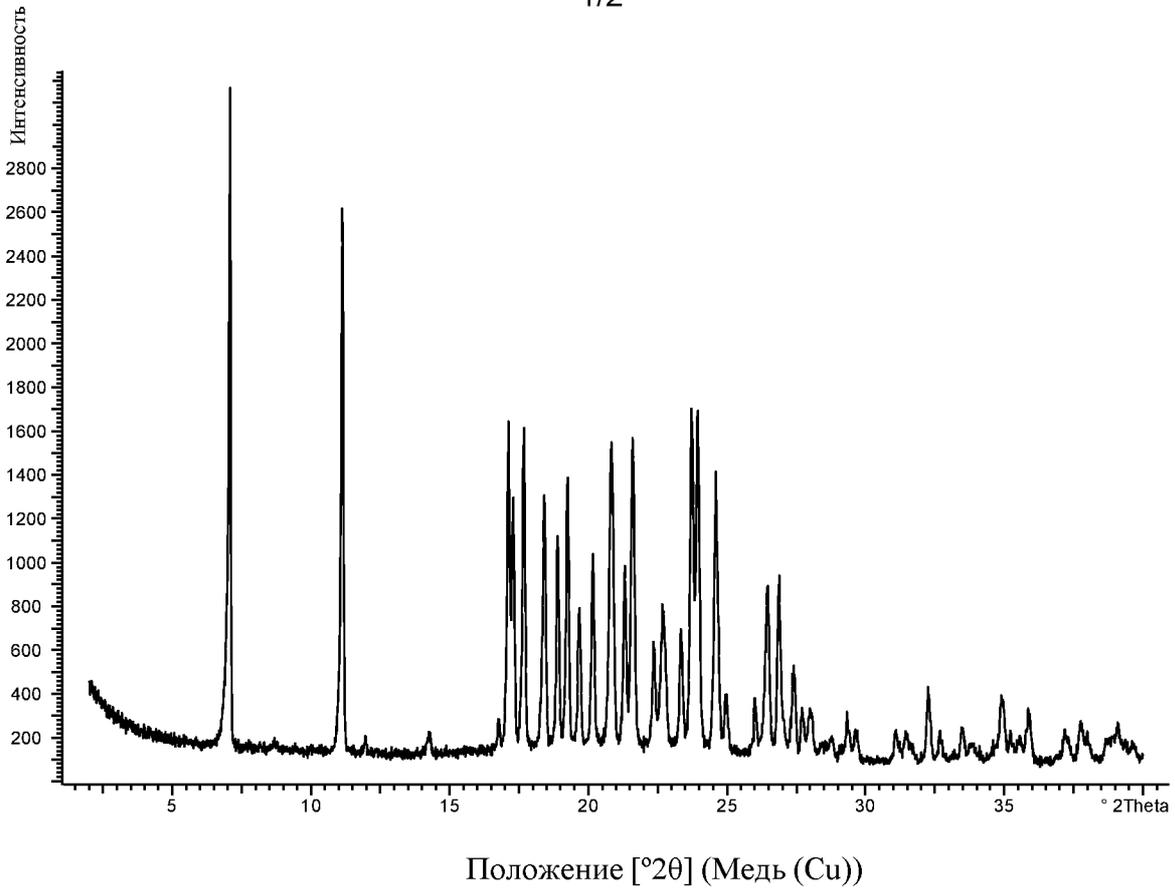
5. Средство для защиты растений по п. 4, которое дополнительно содержит одну или более приемлемых с точки зрения сельского хозяйства добавок, обычных для препаративных форм средств для защиты растений.

6. Применение метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы **(Ia)** и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилата формулы **(Ib)** в соответствующей кристаллизованной форме по любому из пп. 1 - 3 или средства для защиты растений по любому из пп. 4 и 5 для борьбы с нежелательным ростом растений.

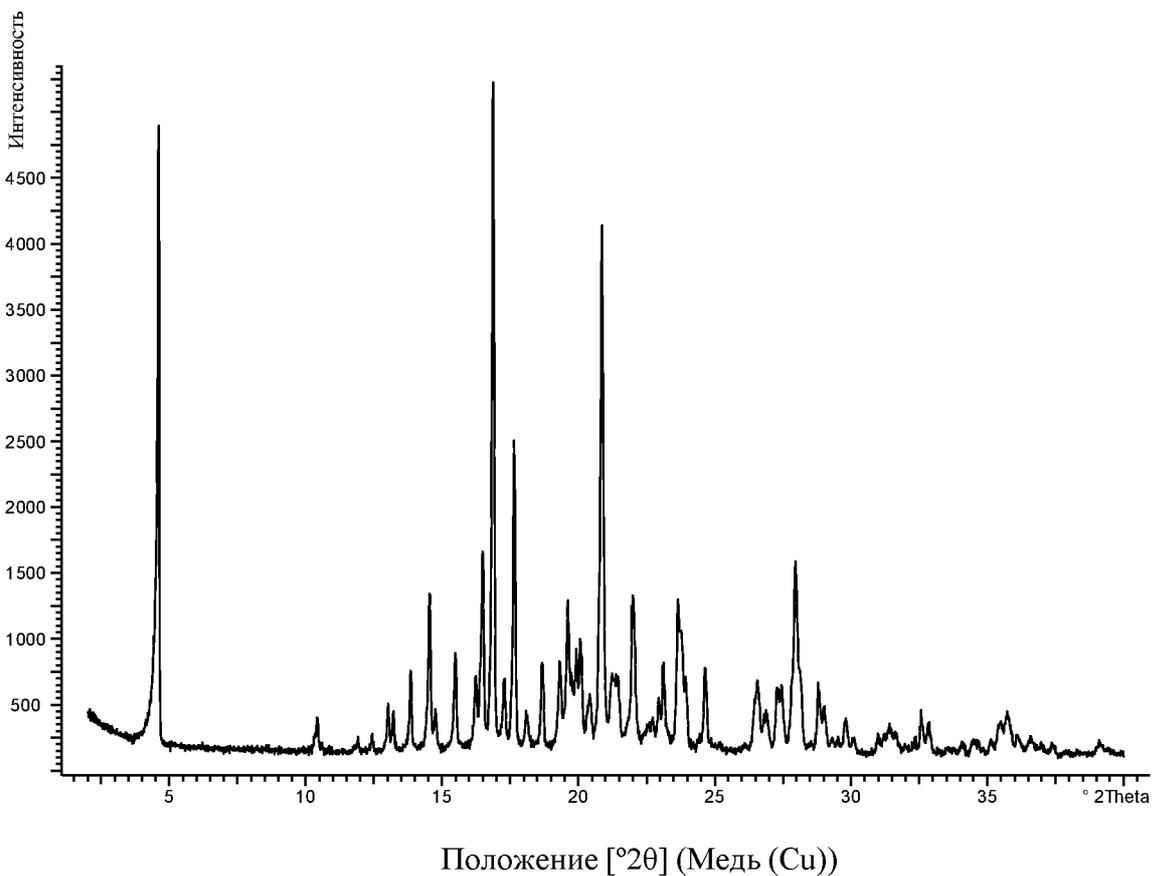
7. Применение по п. 6, **отличающееся тем**, что нежелательный рост растений происходит в культурах полезных растений.

8. Применение по п. 7, **отличающееся тем**, что полезные растения представляют собой трансгенные растения.

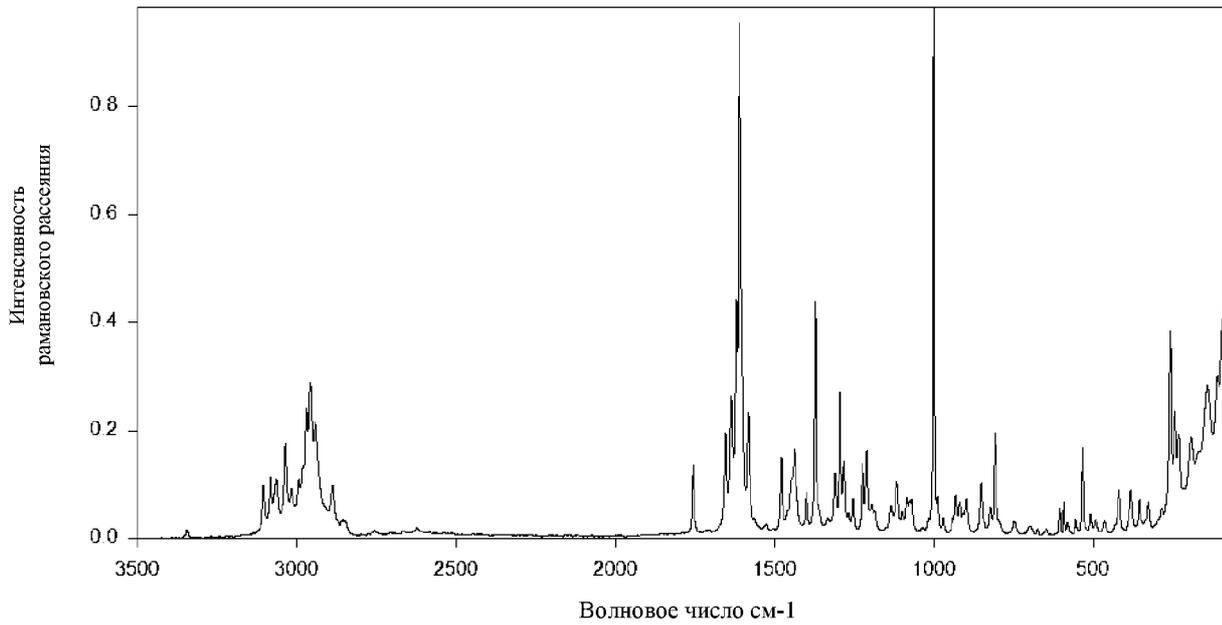
9. Способ борьбы с нежелательным ростом растений, **отличающийся тем**, что метил(2R,4R)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ia)** и метил(2S,4S)-4-[[[(5S)-3-(3,5-дифторфенил)-5-винил-4Н-изоксазол-5-карбонил]амино]-тетрагидрофуран-2-карбоксилат формулы **(Ib)** в соответствующей кристаллизованной форме по любому из пп. 1 - 3 или средство для защиты растений по любому из пп. 4 и 5 наносят на растения или участок нежелательного произрастания.



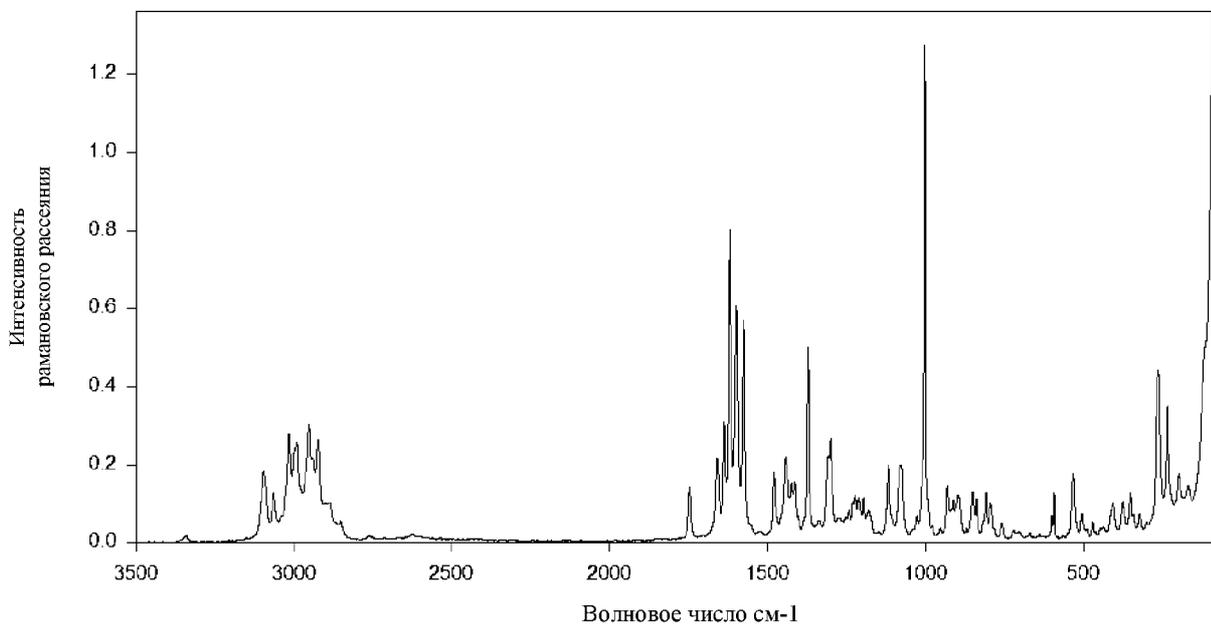
Фигура 1: Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы соединения формулы (Ia)



Фигура 2: Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы соединения формулы (Ib)



Фигура 3: Спектр Рамана кристаллической формы соединения формулы (Ia)



Фигура 4: Спектр Рамана кристаллической формы соединения формулы (Ib)