

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293065 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.24

(22) Дата подачи заявки
2021.04.15

(51) Int. Cl. A01N 37/36 (2006.01)
A01N 37/50 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
C07C 15/12 (2006.01)
C07C 15/44 (2006.01)
C07C 57/42 (2006.01)

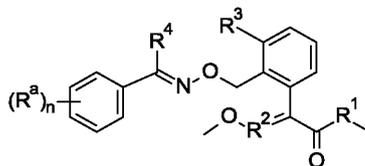
(54) ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ СТРОБИЛУРИНОВОГО ТИПА ДЛЯ БОРЬБЫ С ФИТОПАТОГЕННЫМИ ГРИБАМИ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ АМИНОКИСЛОТНУЮ ЗАМЕНУ F129L В МИТОХОНДРИАЛЬНОМ БЕЛКЕ ЦИТОХРОМЕ b, ПРИДАЮЩУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ К Q₀ ИНГИБИТОРАМ I

(31) 20171942.4; 21165157.5
(32) 2020.04.28; 2021.03.26
(33) EP
(86) PCT/EP2021/059727
(87) WO 2021/219386 2021.11.04
(71) Заявитель:
БАСФ СЕ (DE)

(72) Изобретатель:
Кох Андреас, Фер Маркус, Тегге Ванесса (DE), Дей Чандан, Пунотх Маноджжумар, Кулкарни Саранг (IN), Ле Везуэ Ронан, Винтер Кристиан Харальд, Рудольф Георг Кристоф (DE), Ратх Ракеш, Кханна Смрити (IN), Крейг Айан Роберт, Грамменос Вассилиос, Гроге Томас, Штаммлер Герд, Ментцель Тобиас, Хаден Эгон, Райнхаймер Йоахим (DE)

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

(57) Изобретение относится к применению соединений стробилуринового типа формулы I и их N-оксидов и солей для борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b (также обозначаемую мутацией F129L в митохондриальном гене цитохрома b), придающую устойчивость к Q₀ ингибиторам, и к методам борьбы с такими грибами. Изобретение также относится к новым соединениям, способам получения этих соединений, к композициям, содержащим по меньшей мере одно такое соединение, и к семенам, покрытым по меньшей мере одним таким соединением.



A1

202293065

202293065

A1

ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ СТРОБИЛУРИНОВОГО ТИПА ДЛЯ БОРЬБЫ С
ФИТОПАТОГЕННЫМИ ГРИБАМИ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ
5 АМИНОКИСЛОТНУЮ ЗАМЕНУ F129L В МИТОХОНДРИАЛЬНОМ БЕЛКЕ
ЦИТОХРОМЕ b, ПРИДАЮЩУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ К QO ИНГИБИТОРАМ I

Настоящее изобретение относится к применению соединений
стробилуринового типа I и их N-оксидов и солей для борьбы с фитопатогенными
10 грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном
белке цитохроме b (также обозначаемую мутацией F129L в митохондриальном
гене цитохроме b), придающую устойчивость к Qo ингибиторам (QoI), и
методам борьбы с такими грибами. Изобретение также относится к новым
соединениям, способам получения этих соединений, к композициям,
15 содержащим по меньшей мере одно такое соединение, к применениям для
здоровья растений и к семенам, покрытым по меньшей мере одним таким
соединением. Настоящее изобретение также относится к способу борьбы с
грибами - ржавчиной сои (*Phakopsora pachyrhizi*) с аминокислотной заменой
F129L в митохондриальном белке цитохроме b.

20 «Qo ингибитор», используемый в данном документе, включает любое
вещество, которое способно уменьшать и/или ингибировать дыхание путем
связывания с центром окисления убихинона комплекса цитохрома bc₁ в
митохондриях. Центр окисления обычно располагается на внешней стороне
внутренней митохондриальной мембраны. Многие из этих соединений также
25 известны как соединения стробилуринового типа или аналоги стробилурина.

Мутация F129L в гене митохондриального цитохрома b (CYTB) означает
любую замену нуклеотидов кодона 129, кодирующего «F» (фенилаланин;
например, TTT или TTC), которая приводит к кодону, кодирующему «L»
(лейцин; например, TTA), TTG, TTG, CTT, CTC, CTA или CTG), например,
30 замену первого нуклеотида кодона 129 'T' на 'C' (TTT на CTT) в гене CYTB
(цитохром b), приводящую к замене одной аминокислоты в положении 129 с F
на L в белке цитохроме b. Известно, что такая мутация F129L придает
устойчивость к Qo ингибиторам.

Фунгициды QoI, часто называемые фунгицидами стробилуринового типа (Sauter 2007: Chapter 13.2. Strobilurins и other complex III inhibitors. In: Krämer, W.; Schirmer, U. (Ed.) – Modern Crop Protection Соединения. Volume 2. Wiley-VCH Verlag 457-495), обычно используются для борьбы с рядом грибковых патогенов в сельскохозяйственных культурах. Qo ингибиторы обычно действуют путем ингибирования дыхания с помощью связывания с центром окисления убигидрохинона комплекса цитохрома bc_1 (комплекс переноса электронов III) в митохондриях. Указанный центр окисления расположен на внешней стороне внутренней митохондриальной мембраны. Первый пример использования QoI включает использование, например, стробилуринов на пшенице для борьбы с *Septoria tritici* (также известны как *Mycosphaerella graminicola*), которые вызывают пятнистость листьев пшеницы. К сожалению, широкое использование таких QoI привело к отбору мутантных патогенов, устойчивых к таким QoI (Gisi et al., Pest Manag Sci 56, 833-841, (2000)). Устойчивость к QoI была обнаружена у нескольких фитопатогенных грибов, таких как *Blumeria graminis*, *Mycosphaerella fijiensis*, *Pseudoperonospora cubensis* или *Venturia inaequalis*. Большая часть устойчивости к QoI в сельском хозяйстве была приписана патогенам, содержащим единственную замену аминокислотного остатка G143A в гене цитохрома b на их комплекс цитохрома bc_1 , белок-мишень QoI, которые, как было обнаружено, контролируются специфическими QoI (WO 2013/092224). Несмотря на то, что несколько коммерчески доступных фунгицидов QoI также широко использовались для борьбы с ржавчиной сои, единственной замены аминокислотного остатка G143A в белке цитохроме b , придающей устойчивость к фунгицидам QoI, не наблюдалось.

Вместо этого ржавчина сои приобрела другую генетическую мутацию в гене цитохрома b , вызывающую единственную аминокислотную замену F129L, которая также придает устойчивость к фунгицидам QoI. Эффективность фунгицидов QoI, используемых против ржавчины сои, то есть пираклостробина, азоксистробина, пикоксистробина, оризастробина, димоксистробина и метоминостробина, традиционно снизилась до уровня практических проблем для сельскохозяйственной практики (например, Klosowski et al (2016) Pest Manag Sci 72, 1211-1215).

Хотя кажется, что трифлуксистробин был подвержен влиянию аминокислотной замены F129L в меньшей степени, чем другие фунгициды QoI,

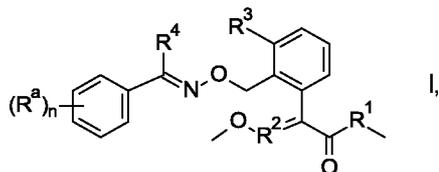
такие как азоксистробин и пиракlostробин, трифлорсистробин никогда не был столь эффективен в популяции грибов, несущих мутацию F129L устойчивости к QoI, как в чувствительной популяции (Crop Protection 27, (2008) 427–435).

WO 2017/157923 раскрывает применение тетразольного соединения 1-[2-
5 [[1-(4-хлорфенил)-пиразол-3-ил]оксиметил]-3-метилфенил]-4-метилтетразол-5-
она для борьбы с фитопатогенными грибами, содержащими указанную
аминокислотную замену F129L.

Таким образом, желательны новые способы борьбы с заболеваниями,
вызываемыми патогенами, у сельскохозяйственных культур, которые включают
10 растения, подвергшиеся воздействию патогенов, содержащих аминокислотную
замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую
устойчивость к Qo ингибиторам. Кроме того, во многих случаях, в частности,
при низких нормах внесения, фунгицидная активность известных фунгицидных
стробилуриновых соединений является неудовлетворительной, особенно в
15 случае, когда высокая доля грибковых патогенов содержит мутацию в
митохондриальном гене цитохрома b, придающую устойчивость к Qo
ингибиторам. Кроме того, существует постоянная потребность в новых
фунгицидно активных соединениях, более эффективных, менее токсичных и/или
экологически более безопасных. Исходя из этого, задачей настоящего
20 изобретения также было создание соединений, обладающих улучшенной
активностью и/или более широким спектром активности против фитопатогенных
грибов и/или еще более сниженной токсичностью против нецелевых организмов,
таких как позвоночные и беспозвоночные.

Соединения-аналоги стробилурина, используемые для борьбы с
25 фитопатогенными грибами, содержащие аминокислотную замену F129L в
митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo
ингибиторам, в соответствии с настоящим изобретением, отличаются от
трифлорсистробина, среди прочего, тем, что содержат специфическую группу,
присоединенную к центральному фенильному кольцу в орто-положении к
30 боковой цепи, как определено в данном документе как R³.

Соответственно, настоящее изобретение относится к применению соединений формулы I



где

- 5 R^1 выбран из O и NH;
 R^2 выбран из CH и N;
 R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -
 моногалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногалоген-этенила, дигалоген-
 этенила, C_3 - C_6 -циклоалкила и -O- C_1 - C_4 -алкила;
- 10 R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_6 -
 галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, C_2 - C_4 -галогеналкинила, -C(=O)- C_1 - C_4 -
 алкила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила), -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -галогеналкила)
 и - C_1 - C_4 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила;
- R^a выбран из галогена, CN, -NR⁵R⁶, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 -
 15 C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=O)- C_1 -
 C_4 -алкила,
 -O-CH₂-C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -
 циклоалкенила,
 - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, -O- C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного
 20 гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного
 гетероарила,
 где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо
 атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,
 где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил
 25 присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C_1 - C_2 -
 алкиленовый линкер,
 и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются
 незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества
 одинаковых или разных групп R^b :
- 30 R^b выбран из галогена, CN, NH₂, NO₂, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -
 галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и -O- C_1 - C_4 -галогеналкила;

R^5 , R^6 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_2 - C_4 -алкинила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

как таковых и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и
5 сельскохозяйственно приемлемых солей, для борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

Мутация F129L в гене цитохрома b (cytb, также называется sob) означает
любую замену нуклеотидов кодона 129, кодирующего «F» (фенилаланин;
10 например, TTT или TTC), которая приводит к кодону, кодирующему «L» (лейцин; например, TTA, TTG, TTG, CTT, CTC, CTA или CTG), например, для замены первого нуклеотида кодона 129 «T» на «C» (TTT на CTT) в гене цитохрома b, что приводит к замене одной аминокислоты в положении 129 с F (фенилаланин) на L (лейцин) (F129L) в белке цитохроме b (Cytb). В настоящем
15 изобретении под мутацией F129L в гене цитохрома b следует понимать замену одной аминокислоты в положении 129 с F (фенилаланин) на L (лейцин) (F129L) в белке цитохроме b.

Многие другие фитопатогенные грибы приобрели мутацию F129L в гене
цитохрома b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, таким как ржавчины,
20 в частности ржавчина сои (*Phakopsora pachyrhizi* и *Phakopsora meibromiae*), а также грибы из родов *Alternaria*, *Pyrenophora* и *Rhizoctonia*.

Предпочтительными видами грибов являются *Alternaria solani*, *Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibromiae*, *Pyrenophora teres*, *Pyrenophora tritici-repentis* и *Rhizoctonia solani*; в частности *Phakopsora pachyrhizi*.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу защиты
растений, восприимчивых и/или подвергающихся атаке фитопатогенных грибов,
которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке
цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, причем способ
включает нанесение на указанные растения, обработку материала для
30 размножения указанных растений и/или нанесение на указанные фитопатогенные грибы по меньшей мере одного соединения формулы I или композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы I.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения способ борьбы с фитопатогенными грибами включает: а) идентификацию

5 фитопатогенных грибов, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, или материалов, растений, почвы или семян, которые подвержены риску заболевания, вызванного фитопатогенными грибами, как определено в настоящем документе, и б) обработку указанных грибов или материалов, растений, почвы или материала для размножения растений эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы I или содержащей его композиции.

10 Под термином «фитопатогенные грибы, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам» следует понимать, что по меньшей мере 10% грибковых изолятов, подлежащих борьбе, содержат такую замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, предпочтительно по меньшей мере 30%, более предпочтительно по 15 меньшей мере 50%, даже более предпочтительно по меньшей мере 75% грибов, наиболее предпочтительно от 90 до 100%; в частности от 95 до 100%.

Хотя настоящее изобретение будет описано в отношении конкретных вариантов осуществления изобретения, это описание не следует толковать в ограничительном смысле.

20 Перед подробным описанием приведенных в качестве примера вариантов осуществления настоящего изобретения даны определения, важные для понимания настоящего изобретения. Как используется в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа также включают соответствующие формы множественного числа, если контекст явно не требует 25 иного. В контексте настоящего изобретения термины «приблизительно» и «примерно» обозначают интервал точности, который будет понятен специалисту в данной области техники, чтобы гарантировать технический эффект рассматриваемого признака. Термин обычно обозначает отклонение от 30 указанного числового значения $\pm 20\%$, предпочтительно $\pm 15\%$, более предпочтительно $\pm 10\%$, и даже более предпочтительно $\pm 5\%$. Следует понимать, что термин «который содержит» не является ограничивающим. Для целей настоящего изобретения термин «который состоит из» считается предпочтительным вариантом осуществления термина «который содержит».

Если не указано иначе, следующие определения приведены для иллюстрации и определения значения и объема различных терминов, используемых для описания изобретения в настоящем документе и прилагаемой формуле изобретения. Эти определения не следует интерпретировать в
5 буквальном смысле, поскольку они не предназначены для использования в качестве общих определений и относятся только к данной заявке.

Термин «соединения I» относится к соединениям формулы I. Аналогично, эта терминология применяется ко всем подформулам, например, «соединения I.2» относятся к соединениям формулы I.2 или «соединения V» относятся к
10 соединениям формулы V и т. д..

Термин «независимо», когда он используется в контексте выбора заместителей для переменной, означает, что если из числа возможных заместителей выбрано более одного заместителя, эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

15 Органические фрагменты или группы, упомянутые в приведенных выше определениях переменных, являются собирательными терминами для отдельных списков отдельных членов группы. Термин «C_v-C_w» указывает количество атомов углерода, которое возможно в каждом случае.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

20 Термин "C₁-C₄-алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, как например, метил (CH₃), этил (C₂H₅), пропил, 1-метилэтил (изопропил), бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил.

25 Термин "C₂-C₄-алкенил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода и двойную связь в любом положении, как например, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил.

30 Термин "C₂-C₄-алкинил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь, как например, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метил-проп-2-инил.

Термин "C₁-C₄-галогеналкил" относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, где некоторые или все атомы водорода в этих группах могут быть заменены на атомы галогена, как указано выше, как например хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил и пентафторэтил, 2-фторпропил, 3-фторпропил, 2,2-дифторпропил, 2,3-дифторпропил, 2-хлорпропил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 2-бромпропил, 3-бромпропил, 3,3,3-трифторпропил, 3,3,3-трихлорпропил, CH₂-C₂F₅, CF₂-C₂F₅, CF(CF₃)₂, 1-(фторметил)-2-фторэтил, 1-(хлорметил)-2-хлорэтил, 1-(бромметил)-2-бромэтил, 4-фторбутил, 4-хлорбутил, 4-бромбутил или нонафторбутил.

Термин "моногоалоген-этилен" относится к этилену, где один атом водорода заменен на атом галогена, как например, 1-хлорэтилен, 1-бромэтилен, 1-фторэтилен, 2-фторэтилен. Точно так же «дигалоген-этилен» относится к этилену, где два атома водорода заменены на атомы галогена.

Термин "-O-C₁-C₄-алкил" относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, который связан через кислород в любом положении в алкильной группе, как например, OCH₃, OCH₂CH₃, O(CH₂)₂CH₃, 1-метилэтоксид, O(CH₂)₃CH₃, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси или 1,1-диметилэтоксид.

Термин "C₃-C₆-циклоалкил" относится к моноциклическим насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от 3 до 6 углеродных кольцевых членов, как например, циклопропил (C₃H₅), циклобутил, циклопентил или циклогексил. Термин «C₃-C₆-циклоалкиленил» относится к моноциклическим насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от 3 до 6 углеродных кольцевых членов и одну или более двойных связей.

Термин "3- - 6-членный гетероциклоалкил" относится к 3- - 6-членной моноциклической насыщенной кольцевой системе, имеющей, помимо атомов углерода, один или более гетероатомов, как например, O, N, S в качестве кольцевых членов. Термин "C₃-C₆-членный гетероциклоалкиленил" относится к 3- - 6-членной моноциклической кольцевой системе, имеющей, помимо атомов

углерода, один или более гетероатомов, как например, O, N и S в качестве кольцевых членов, и одну или более двойных связей.

5 Термин "-C₁-C₄-алкил-C₃-C₆-циклоалкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода (как определено выше), где один атом водорода алкильного радикала заменен на циклоалкильный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода.

Термин "фенил" относится к C₆H₅.

10 Термин "5- или 6-членного гетероарил", который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома из группы, которая состоит из O, N и S, следует понимать как ароматические гетероциклы, имеющие 5 или 6 кольцевых атомов. Примеры включают:

15 - 5-членный гетероарил, который в дополнение к атомам углерода, например, содержат 1, 2 или 3 N атома и/или один атом серы и/или один атом кислорода: например 2-тиенил, 3-тиенил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 5-пиразолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 1,3,4-триазол-2-ил;

20 - 6-членный гетероарил, который в дополнение к атомам углерода, например, содержат 1, 2, 3 или 4 N атома в качестве кольцевых членов, как например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил и 2-пиразинил.

Термин "C₁-C₂-алкиленовый линкер" означает двухвалентную алкильную группу, такую как -CH₂- или -CH₂-CH₂-, которая присоединена на одном конце к структуре ядра формулы I, а на другом конце с конкретным заместителем.

25 Используемый в данном документе термин «соединение», в частности «соединение I», включает все стереоизомерные и таутомерные формы и их смеси во всех соотношениях, пролекарства, изотопные формы, их сельскохозяйственно приемлемые соли, их N-оксиды и S-оксиды.

30 Термин «стереоизомер» — это общий термин, используемый для всех изомеров отдельных соединений, различающихся только ориентацией их атомов в пространстве. Термин стереоизомер включает изомеры зеркального отображения (энантиомеры), смеси изомеров зеркального отображения (рацематы, рацемические смеси), геометрические (цис/транс или E/Z) изомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (диастереоизомеры). Термин

«таутомер» относится к сосуществованию двух (или более) соединений, которые отличаются друг от друга только в положении одного или более подвижных атомов и распределением электронов, например, кето-енольные таутомеры.

5 Термин «сельскохозяйственно приемлемые соли», используемый в настоящем документе, включает соли активных соединений, которые получают с кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в настоящем документе. «N-оксид» относится к оксиду атома азота азотсодержащего гетероарила или гетероцикла. N-оксид может образовываться в присутствии окислителя, например перекиси, такой как м-хлор-пербензойная кислота или перекись водорода. N-оксид относится к оксиду амина, также известному как амин-N-оксид, и представляет собой химическое соединение, которое содержит связь N→O.

Что касается переменных, варианты осуществления промежуточных соединений соответствуют вариантам осуществления соединений I.

15 Предпочтение отдается соединениям I и, где это применимо, также соединениям всех подформул, представленных в настоящем документе, например, формул I.1 и I.2, и промежуточным соединениям, таким как соединения II, III, IV и V, где заместители и переменные (такие как n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, и R^b) имеют независимо друг от друга или более предпочтительно в комбинации (любой возможной комбинации 2 или более заместителей, как определено в настоящем документе) нижеприведенные значения.

20 Предпочтение также отдается применениям, способам, смесям и композициям, где определения (такие как фитопатогенные грибы, обработки, культуры, соединения II, другие активные ингредиенты, растворители, твердые носители) имеют независимо друг от друга или более предпочтительно в комбинации со следующими значениями и даже более предпочтительно в комбинации (любая возможная комбинация 2 или более определений, как определено в данном документе) с предпочтительными значениями соединений I в данном документе.

30 Один из вариантов осуществления изобретения относится к вышеуказанному применению и/или способу нанесения (в настоящем документе совместно именуемого как «применение») соединений I, где R¹ выбран из O и NH; и R² выбран из CH и N, при условии, что R² представляет собой N в случае, когда R¹ представляет собой NH. Более предпочтительно R¹ представляет собой

НН. В частности, R^1 представляет собой NH и R^2 представляет собой N. Другой вариант осуществления изобретения относится к применению соединений I, где R^1 представляет собой O, и R^2 представляет собой СН.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения, R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногогалоген-этена, дигалоген-этена, C_3 - C_5 -циклоалкила и -O- C_1 - C_4 -алкила; предпочтительно из галогена, C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и -O- C_1 - C_2 -алкила; более предпочтительно из C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и -O- C_1 - C_2 -алкила; даже более предпочтительно из галогена, C_1 - C_2 -алкила, C_2 - C_3 -алкенила, CHF_2 , CFH_2 , -O- C_1 - C_2 -алкила и циклопропила; даже более предпочтительно из C_1 - C_2 -алкила, этена, CHF_2 , CFH_2 , OCH_3 и циклопропила; особенно предпочтительно из метила, этена, CHF_2 и CFH_2 ; в частности представляет собой метил.

В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения, R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, -C(=O)- C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила) и - CH_2 -циклопропила; более предпочтительно из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, -C(=O)- C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила) и - CH_2 -циклопропила; даже более предпочтительно из C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, особенно предпочтительно из метила и C_1 -галогеналкила; в частности представляет собой метил.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5; более предпочтительно n представляет собой 1, 2 или 3, даже более предпочтительно n представляет собой 1 или 2; в частности n представляет собой 1.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 0, 1, 2 или 3, более предпочтительно 0, 1 или 2, в частности 0.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2 и два заместителя R^a предпочтительно находятся в положениях 2,3 (имеется в виду, что один заместитель находится в положении 2, а другой находится в положении 3); 2,4; 2,5; 3,4 или 3,5; даже более предпочтительно в положениях 2,3 или 2,4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 3 и два заместителя R^a предпочтительно находятся в положениях 2, 3 и 4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^a выбран из CN, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=O)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -O-CH₂-(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)-C(=O-NH- C_1 - C_4 -алкила), C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкенила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, -O- C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила, 3- - 5-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C_1 - C_2 -алкиленовый линкер, и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, или 3 одинаковые или разные группы R^b , которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, NH₂, NO₂, C_1 - C_2 -алкила и C_1 - C_2 -галогеналкила.

Более предпочтительно, R^a выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила, -O-CH₂-C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_4 -циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер, и где алифатические или циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, или 3 одинаковые или разные группы R^b , которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, C_1 - C_2 -алкила и C_1 - C_2 -галогеналкила.

Даже более предпочтительно R^a выбран из C_1 - C_3 -алкила, C_2 - C_3 -алкенила, C_2 - C_3 -алкинила, -O- C_1 - C_3 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_4 -циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2

гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил и гетероарил присоединены непосредственно или через метиленовый линкер, и где алифатические или циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b, которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, метила и C₁-галогеналкила.

Особенно предпочтительно R^a выбраны из галогена, C₁-C₄-алкила, C₂-C₃-алкенила, C₂-C₃-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=N-O-C₁-C₂-алкил)-C₁-C₂-алкила и фенила, где алифатические или циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b, которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, метила и C₁-галогеналкила.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R⁵, R⁶ независимо друг от друга предпочтительно выбраны из группы, которая состоит из H, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила и C₂-C₄-алкинила, более предпочтительно из H и C₁-C₄-алкила.

В соответствии с дополнительным предпочтительным вариантом осуществления изобретения, настоящее изобретение относится к применению соединений формулы I, где:

R¹ выбран из O и NH; и

R² выбран из CH и N, при условии, что R² представляет собой N в случае, когда R¹ представляет собой NH;

R³ выбран из галогена, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₁-C₂-моногалогеналкила, C₁-C₂-дигалогеналкила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₄-алкила;

R⁴ выбран из C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -C(=O)-C₁-C₄-алкила, -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-алкила) и -CH₂-циклопропила;

R^a выбран из галогена, CN, -NR⁵R⁶, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=N-O-C₁-C₄-алкил)-C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₄-алкила, -O-CH₂-C(=N-O-C₁-C₄-алкил)-C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-циклоалкенила, -C₁-C₂-алкил-C₃-C₆-циклоалкила, -O-C₃-C₆-циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C₁-C₂-алкиленовый линкер,

и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b:

R^b выбран из галогена, CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-галогеналкила;

R⁵, R⁶ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила и C₂-C₄-алкинила;

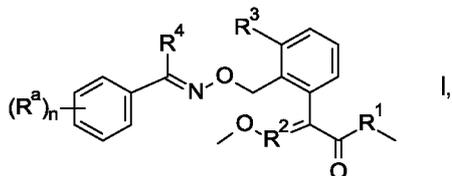
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

как таковых и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей, для борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

Определенные соединения стробилуринового типа формулы I описаны в EP 370629 и WO 1998/23156. Однако не упоминается, что эти соединения ингибируют грибковые патогены, содержащие замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением отличаются от соединений, описанных в вышеуказанных публикациях, тем, что R³ представляет собой алифатический или циклический заместитель, и R^a представляет собой негалогенированный заместитель.

Следовательно, в соответствии со вторым аспектом изобретение обеспечивает новые соединения формулы I, которые представлены формулой I



где

R¹ выбран из O и NH;

R² выбран из CH и N;

R^3 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногогалоген-этенила, дигалоген-этенила, C_3 - C_6 -циклоалкила и - O - C_1 - C_4 -алкила;

5 R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, C_2 - C_4 -галогеналкинила, - $C(=O)$ - C_1 - C_4 -алкила, -(C_1 - C_2 -алкил)- O -(C_1 - C_2 -алкила), -(C_1 - C_2 -алкил)- O -(C_1 - C_2 -галогеналкила) и - C_1 - C_4 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила;

10 R^a выбран из CN , NH - C_1 - C_4 -алкила, $N(C_1$ - C_4 -алкила) $_2$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, - O - C_1 - C_4 -алкила, - $C(=O)$ - C_1 - C_4 -алкила, - $C(=N$ - O - C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкенила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, - O - C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

15 где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N , O и S ,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C_1 - C_2 -алкиленовый линкер,

20 и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или максимальное количество одинаковых или разных групп R^b :

R^b выбран из CN , NH_2 , NO_2 , C_1 - C_4 -алкила и - O - C_1 - C_4 -алкила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

25 как таковые и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N -оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей.

Один из вариантов осуществления изобретения относится к предпочтительным соединениям I, где R^1 выбран из O и NH ; и R^2 выбран из CH и N , при условии, что R^2 представляет собой N в случае, когда R^1 представляет собой NH . Более предпочтительно R^1 представляет собой NH . В частности, R^1 30 представляет собой NH и R^2 представляет собой N . Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям I, где R^1 представляет собой O и R^2 представляет собой CH .

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения, R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_3 -алкенила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -

дигалогеналкила, моногалоген-этенила, дигалоген-этенила, C₃-C₆-циклоалкила и -O-C₁-C₄-алкила; предпочтительно из галогена, C₁-C₂-алкила, C₁-C₂-моногалогеналкила, C₁-C₂-дигалогеналкила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₂-алкила; предпочтительно выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₃-алкенила, моногалоген-метила, дигалоген-метила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₄-алкила; ещё более предпочтительно выбран из C₁-C₂-алкила, CHF₂, CFH₂, циклопропила и OCH₃; особенно предпочтительно из метила, CHF₂ и CFH₂; в частности R³ представляет собой метил.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R⁴ выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, -C(=O)-C₁-C₂-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₂-C₄-галогеналкенила, -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-алкила) и -CH₂-циклопропила; более предпочтительно из C₁-C₄-алкила, и C₁-C₄-галогеналкила, даже более предпочтительно из метила и C₁-галогеналкила; в частности представляет собой метил.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5; более предпочтительно n представляет собой 1, 2 или 3, даже более предпочтительно n представляет собой 1 или 2; в частности n представляет собой 1.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, m представляет собой 0, 1, 2 или 3, более предпочтительно 0, 1 или 2, в частности 0.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2, и два заместителя R^a находятся предпочтительно в положениях 2,3 (что означает, что один заместитель - в положении 2, а другой - в положении 3); 2,4; 2,5; 3,4 или 3,5; даже более предпочтительно в положениях 2,3 или 2,4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 3, и два заместителя R^a находятся предпочтительно в положениях 2, 3 и 4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^a выбран из CN, NH-C₁-C₄-алкила, N(C₁-C₄-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₄-алкила, -C=(N-O-C₁-C₂-алкил)-C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила, 3- - 5-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-

членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через
5 C₁-C₂-алкиленовый линкер.

Предпочтительно, R^a выбран из CN, NH-C₁-C₂-алкила, N(C₁-C₂-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₂-алкила, -C=(N-O-CH₃)-CH₃, C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где
10 указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер.

Более предпочтительно, R^a выбран из CN, C₁-C₃-алкила, -O-C₁-C₃-алкила, -C=(N-O-CH₃)-CH₃, C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через
20 метиленовый линкер.

В частности, R^a выбран из CN, C₁-C₂-алкила, этенил, этинил, -O-C₁-C₂-алкил и
-C=(N-O-CH₃)-CH₃.

В соответствии с вышеуказанным вариантом осуществления изобретения для R^a, вышеуказанный гетероциклоалкил представляет собой более
25 предпочтительно 4-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил помимо атомов углерода содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно N.

В соответствии с вышеуказанным вариантом осуществления изобретения для R^a, вышеуказанный гетероарил представляет собой более предпочтительно
30 5-членный гетероарил, где указанный гетероарил помимо атомов углерода содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, предпочтительно из N и O.

В соответствии с вышеуказанным вариантом осуществления изобретения для R^a , алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b , выбранных из CN, NH_2 , NO_2 , C_1 - C_4 -алкила и $-O-C_1-C_4$ -алкила; более предпочтительно только циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b , выбранных из CN, NH_2 , NO_2 , C_1 - C_4 -алкила и $-O-C_1-C_4$ -алкила; даже более предпочтительно только фенильный фрагмент R^a является незамещенным или несет 1, 2, 3, 4 или 5 одинаковых или разных групп R^b , выбранных из CN, NH_2 , NO_2 , C_1 - C_4 -алкила и $-O-C_1-C_4$ -алкила; в частности указанный фенил является незамещенным или несет 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b , выбранные из CN, NH_2 , NO_2 , C_1 - C_4 -алкила и $-O-C_1-C_4$ -алкила.

В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где:

R^1 выбран из O и NH; и

R^2 выбран из CH и N, при условии, что R^2 представляет собой N в случае, когда R^1 представляет собой NH;

R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногогалоген-этенила, дигалоген-этенила, C_3 - C_4 -циклоалкила и $-O-C_1-C_4$ -алкила;

R^4 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, $-C(=O)-C_1-C_4$ -алкила, $-(C_1-C_2-алкил)-O-(C_1-C_2-алкила)$ и $-CH_2$ -циклопропила;

R^a выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-C(=N-O-C_1-C_4-алкил)-C_1-C_4$ -алкила, $-O-CH_2-C(=N-O-C_1-C_4-алкил)-C_1-C_4$ -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, $-C_1-C_2$ -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через C_1 - C_2 -алкиленовый линкер,

и где указанный фенил является незамещенным или несет 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b :

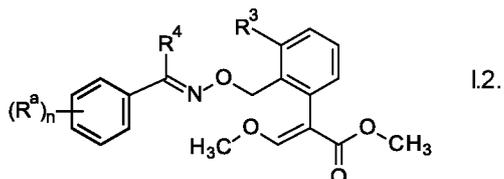
R^b выбран из CN, NH_2 , NO_2 , C_1 - C_4 -алкила, и $-O-C_1-C_4$ -алкила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;
как таковым и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения,
5 R¹ представляет собой O и R² представляет собой N, где соединения
представлены формулой I.1:



В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения,
10 R¹ представляет собой O и R² представляет собой CH, где соединения
представлены формулой I.2:



В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения,
15 R¹ представляет собой NH и R² представляет собой N, где соединения
представлены формулой I.3:



Предпочтительно, R³ соединений I представляет собой один из следующих радикалов 3-1 - 3-6:

№	R ³
3-1	CH ₃
3-2	OCH ₃

№	R ³
3-3	CHF ₂
3-4	C ₃ H ₅

№	R ³
3-5	CH=CH ₂
3-6	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂

20

Даже более предпочтительно R³ представляет собой CH₃, OCH₃, CHF₂ или C₃H₅, в частности CH₃.

Особенно предпочтительные варианты осуществления изобретения относятся к соединениям I, где R^4 представляет собой один из следующих радикалов 4-1 - 4-8:

№	R^4
4-1	CH_3
4-2	C_2H_5
4-3	CH_2OCH_3

№	R^4
4-4	CH_2CF_3
4-5	CHF_2
4-6	$CH_2C_3H_5$

№	R^4
4-7	$C\equiv CH$
4-8	$C\equiv CCH_3$

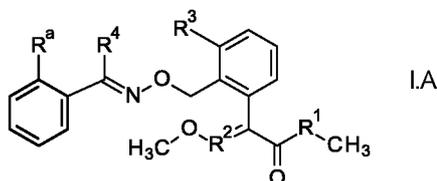
5 Особенно предпочтительные варианты осуществления изобретения относятся к соединениям I, где R^a выбран из одного из следующих радикалов a-1 - a-10:

№	R^a
a-1	CH_3
a-2	OCH_3
a-3	C_2H_5
a-4	$CH=CH_2$

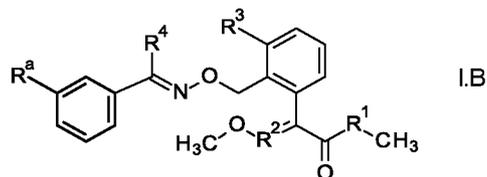
№	R^a
a-5	C_6H_5
a-6	$C\equiv CH$
a-7	$C\equiv CCH_3$
a-8	C_3H_5

№	R^a
a-9	$C(=NOCH_3)CH_3$
a-10	CN

10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 1. Более предпочтительно, R^a находится в орто-положении ($2-R^a$), где соединения представлены формулой I.A:



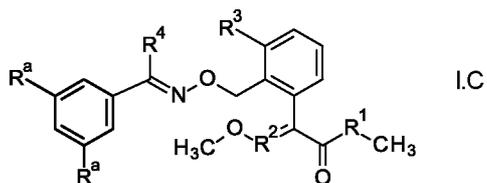
15 где даже более предпочтительно R^1 представляет собой O, и R^2 представляет собой N. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^a находится в мета-положении ($3-R^a$), где соединения представлены формулой I.B:



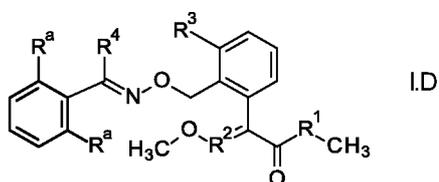
где даже более предпочтительно R^1 представляет собой O, и R^2 представляет собой N.

20 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2. Более предпочтительно, n представляет собой 2 и два R^a

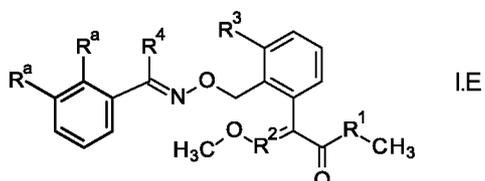
заместителя оба находятся в мета-положении (3,5- R^a), где соединения представлены формулой I.C:



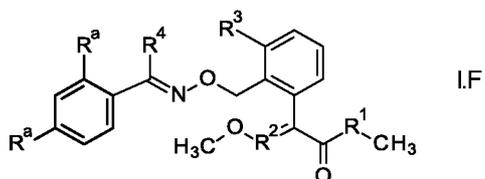
где даже более предпочтительно R^2 представляет собой N. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2, и два R^a заместителя оба находятся в орто-положении (2,6- R^a), где соединения представлены формулой I.D:



где даже более предпочтительно R^2 представляет собой N. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2 и два R^a заместителя находятся в орто-положении и мета-положении, где соединения представлены формулой I.E:



где даже более предпочтительно R^2 представляет собой N. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2, и два R^a заместителя находятся в орто-положении и пара-положении, где соединения представлены формулой I.F:



где даже более предпочтительно R^2 представляет собой N.

В варианте осуществления изобретения, соединения I представлены формулой I.3 и n, R^a, R³ и R⁴ соответствуют любой строке таблицы A, приведенной ниже, где соединения называются I.3-A-1 - I.3-A-217.

5 В другом варианте осуществления изобретения, соединения I представлены формулой I.2 и n, R^a, R³ и R⁴ соответствуют любой строке таблицы A, приведенной ниже, где соединения называются I.2-A-1 - I.2-A-217.

В варианте осуществления изобретения, соединения I представлены формулой I.1 и n, R^a, R³ и R⁴ соответствуют любой строке таблицы A, приведенной ниже, где соединения называются I.1-A-1 - I.1-A-217.

10

Таблица A:

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-1	0	-	CH ₃	CH ₃
A-2	1	2-CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-3	1	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-4	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-5	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃
A-6	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-7	1	2-C≡CH	CH ₃	CH ₃
A-8	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-9	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-10	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-11	1	2-CN	CH ₃	CH ₃
A-12	1	3-CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-13	1	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-14	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-15	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃
A-16	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-17	1	3-C≡CH	CH ₃	CH ₃
A-18	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-19	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-20	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-21	1	3-CN	CH ₃	CH ₃
A-22	1	4-CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-23	1	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-24	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-25	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-26	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-27	1	4-C≡CH	CH ₃	CH ₃
A-28	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-29	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-30	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-31	1	4-CN	CH ₃	CH ₃
A-32	0	-	CH ₃	C ₂ H ₅
A-33	1	2-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-34	1	2-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-35	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-36	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-37	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-38	1	2-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-39	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-40	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-41	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-42	1	2-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-43	1	3-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-44	1	3-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-45	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-46	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-47	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-48	1	3-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-49	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-50	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-51	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-52	1	3-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-53	1	4-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-54	1	4-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-55	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-56	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-57	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-58	1	4-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-59	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-60	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-61	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-62	1	4-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-63	0	-	CH ₃	C ₂ H ₅
A-64	1	2-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-65	1	2-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-66	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-67	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-68	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-69	1	2-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-70	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-71	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-72	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-73	1	2-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-74	1	3-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-75	1	3-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-76	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-77	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-78	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-79	1	3-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-80	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-81	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-82	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-83	1	3-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-84	1	4-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-85	1	4-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-86	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-87	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-88	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-89	1	4-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-90	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-91	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-92	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-93	1	4-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-94	0	-	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-95	1	2-CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-96	1	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-97	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-98	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ CF ₃

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-99	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-100	1	2-C≡CH	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-101	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-102	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-103	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-104	1	2-CN	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-105	1	3-CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-106	1	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-107	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-108	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-109	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-110	1	3-C≡CH	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-111	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-112	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-113	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-114	1	3-CN	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-115	1	4-CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-116	1	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-117	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-118	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-119	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-120	1	4-C≡CH	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-121	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-122	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-123	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-124	1	4-CN	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-125	0	-	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-126	1	2-CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-127	1	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-128	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-129	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-130	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-131	1	2-C≡CH	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-132	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-133	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-134	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-135	1	2-CN	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-136	1	3-CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-137	1	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-138	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-139	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-140	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-141	1	3-C≡CH	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-142	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-143	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-144	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-145	1	3-CN	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-146	1	4-CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-147	1	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-148	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-149	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-150	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-151	1	4-C≡CH	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-152	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-153	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-154	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-155	1	4-CN	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-156	0	-	CH ₃	CHF ₂
A-157	1	2-CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-158	1	2-OCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-159	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-160	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CHF ₂
A-161	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-162	1	2-C≡CH	CH ₃	CHF ₂
A-163	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-164	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-165	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-166	1	2-CN	CH ₃	CHF ₂
A-167	1	3-CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-168	1	3-OCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-169	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-170	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CHF ₂
A-171	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CHF ₂

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-172	1	3-C≡CH	CH ₃	CHF ₂
A-173	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-174	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-175	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-176	1	3-CN	CH ₃	CHF ₂
A-177	1	4-CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-178	1	4-OCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-179	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-180	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CHF ₂
A-181	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-182	1	4-C≡CH	CH ₃	CHF ₂
A-183	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-184	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-185	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-186	1	4-CN	CH ₃	CHF ₂
A-187	0	-	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-188	1	2-CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-189	1	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-190	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-191	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-192	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-193	1	2-C≡CH	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-194	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-195	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-196	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-197	1	2-CN	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-198	1	3-CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-199	1	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-200	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-201	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-202	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-203	1	3-C≡CH	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-204	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-205	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-206	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-207	1	3-CN	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅

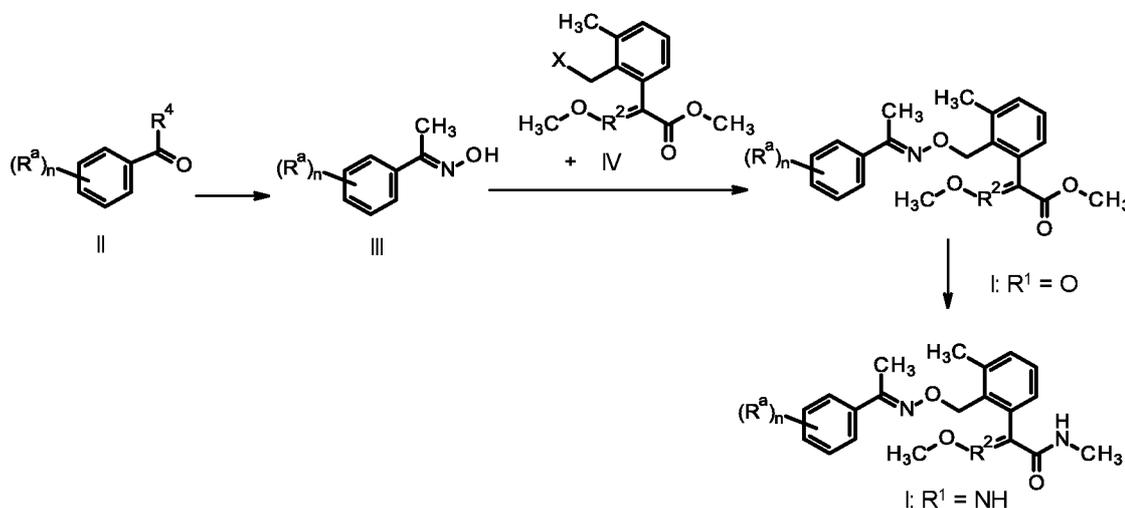
№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-208	1	4-CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-209	1	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-210	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-211	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-212	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-213	1	4-C≡CH	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-214	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-215	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-216	1	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-217	1	4-CN	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅

Синтез

Соединения могут быть получены различными путями по аналогии с известными способами предшествующего уровня техники (например, EP 463488) и преимущественно путем синтеза, показанного на следующих Схемах 1-4 и в экспериментальной части данной заявки.

Подходящий способ получения соединений I изображен на Схеме 1.

Схема 1:



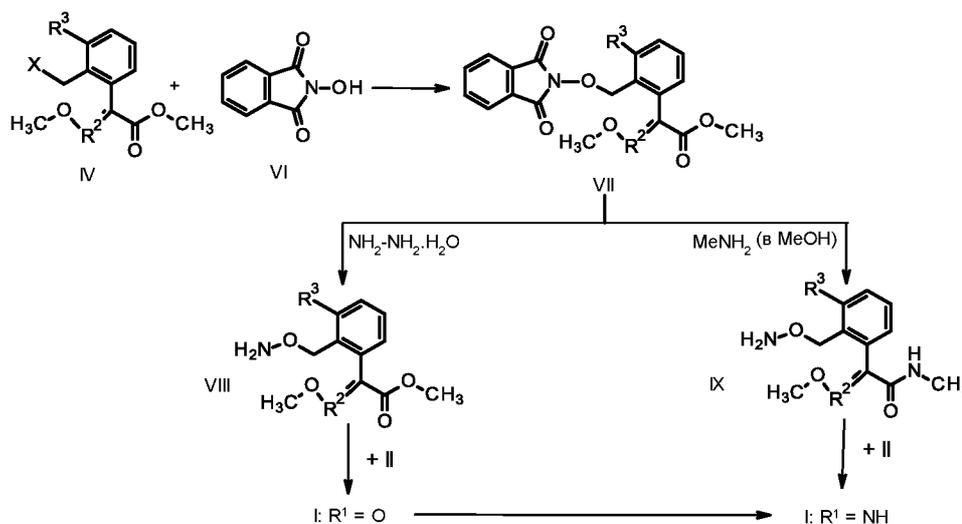
Он начинается с превращения кетона в соответствующий оксим с использованием гидрохлорида гидросиламина и основания, такого как пиридин, гидроксид натрия или ацетат натрия, в полярных растворителях, таких как метанол, смесь метанол-вода или этанол при температурах реакции от 60 до 100°C, предпочтительно при приблизительно 65°C. В случае, когда была получена смесь E/Z, изомеры могли бы быть разделены методами очистки,

известными в данной области техники (например, колоночной хроматографией, кристаллизацией, дистилляцией и т.д.). Затем проводят сочетание с промежуточным соединением IV, где X представляет собой уходящую группу, такую как галоген, толуол- и метансульфонаты, предпочтительно X представляет собой Cl или Br, в основных условиях с использованием, например, гидрида натрия, карбоната цезия или карбоната калия в качестве основания и с использованием органического растворителя, такого как диметилформамид (ДМФА) или ацетонитрил, карбонат цезия в качестве основания и ацетонитрил в качестве растворителя, при комнатной температуре (КТ) приблизительно 24°C. Сложноэфирное соединение I, где R¹ представляет собой O, может быть превращено в амид формулы I, где R¹ представляет собой NH путем реакции с метиламином (предпочтительно 40% водн. раствор) с использованием тетрагидрофурана (ТГФ) в качестве растворителя при КТ.

Другой общий способ получения соединений I изображен на Схеме 2.

15

Схема 2:



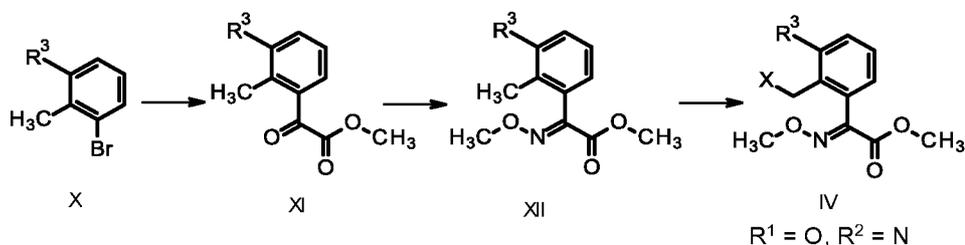
Промежуточное соединение IV подвергают взаимодействию с N-гидроксисукцимидом VI с использованием основания, такого как триэтиламин в ДМФА. Температура реакции обычно составляет от 50 до 70°C, предпочтительно приблизительно 70°C. Превращение в соответствующий O-бензилгидроксиламин, промежуточное соединение VIII, было достигнуто за счет удаления фталимидной группы, предпочтительно с использованием гидразингидрата в метаноле в качестве растворителя при 25 °C. В качестве альтернативы, удаление фталимидной группы с использованием метиламина в

метаноле в качестве растворителя при 25 °С может обеспечить промежуточное соединение IX. Промежуточное соединение VIII и промежуточное соединение IX соответственно можно конденсировать с кетонами, используя уксусную кислоту или пиридин в метаноле в качестве растворителя при температуре от 50 до 65 °С. В качестве альтернативы, конденсацию можно также проводить с

5 этоксидом титана (IV) (Ti(OEt)₄) с использованием ТГФ в качестве растворителя при температуре приблизительно 70 °С. Желаемый продукт обычно сопровождается нежелательным изомером, который можно удалить, например, с помощью колоночной хроматографии, кристаллизации.

10 Общий способ получения промежуточного соединения I изображен на Схеме 3.

Схема 3:



15 Соединение XI может быть получено из X литий-галогенным обменом или генерированием реактива Гриньяра и дальнейшей реакцией с диметилксалатом или хлорметилксалатом в присутствии растворителя. Предпочтительным растворителем является ТГФ, 2-метил-ТГФ, а температура может составлять от -70 до -78 °С. Превращение промежуточного соединения XI в промежуточное

20 соединение XII может быть достигнуто с использованием гидрохлорида N-метилгидроксиламина и основания, такого как пиридин или ацетат натрия, в полярных растворителях, таких как метанол. Температура реакции предпочтительно составляет приблизительно 65 °С. Обычно получают смесь E/Z, изомеры можно разделить методами очистки, известными в данной области

25 техники (например, колоночной хроматографией, кристаллизацией).

Бромирование промежуточного соединения XII дает желаемое промежуточное соединение IV, где R¹ представляет собой O и R² = N. Эта реакция промежуточного соединения XII с N-бромсукцинимидом в растворителях, таких как четыреххлористый углерод, хлорбензол, ацетонитрил, с использованием радикальных инициаторов, таких как 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил) или

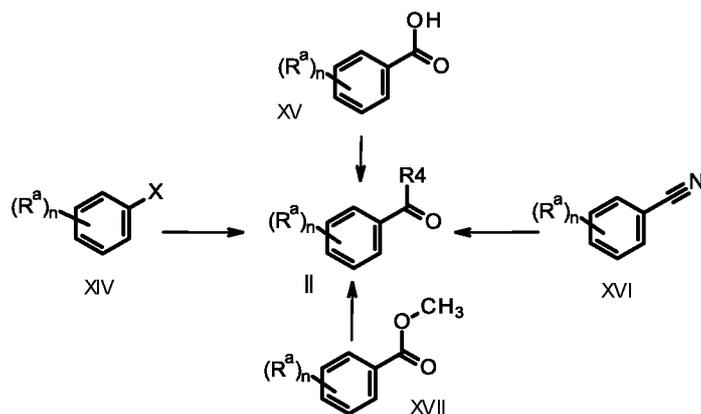
азобисизобутиронитрил, и проводят при температуре от 70 до 100°C.

Предпочтительным радикальным инициатором является 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил), предпочтительный растворитель - хлорбензол и предпочтительная температура 80 °С.

- 5 Синтез соединений, содержащих разные заместители R³, происходит в той же последовательности, что и на Схеме 3, где R³ представляет собой бром. Сочетание промежуточного соединения III с промежуточным соединением IV, где R³ представляет собой бром, дает соединение I, как описано выше. Используя стандартные химические реакции, такие как реакция Сузуки или
- 10 Стилла, бромгруппа может быть превращена, например, в другие заместители R³, такие как циклоалкил, алкокси и алкенил. Дополнительные превращения, например, этенила, обеспечивают соединения I с другими заместителями R³, такими как этил, CN и галогеналкил.

- Большинство кетонов общей формулы II были коммерчески доступны, однако для кетонов, которые не были коммерчески доступны, их получение осуществляли на предприятии с использованием способов, известных в
- 15 предшествующем уровне техники. На схеме 4 показаны различные известные в литературе методы синтеза этих кетонов.

Схема 4:



- 20 Кетон II может быть получен из соответствующих галогенсодержащих предшественников XIV, где X предпочтительно представляет собой бром или йод. Литий-галогенный обмен (J Org Chem, 1998, 63 (21), 7399-7407) в соединении XIII с использованием н-бутиллития или синтез соответствующего
- 25 реактива Гриньяра (Nature Comm, 2017, 8(1), 1-7) с использованием ТГФ в качестве растворителя, и последующая реакция с N-метокси-N-метилацетамидом

при температуре примерно от -70 до -78 °С может дать кетон II. В качестве альтернативы, реакция сочетания соединения XIV и трибутил(1-этоксивинил)станнана в присутствии катализатора на основе переходного металла, предпочтительно палладия, с подходящими лигандами в растворителе, таком как диоксан, и при температуре реакции приблизительно 100 °С, с последующей обработкой 1 н. HCl может дать кетон II (Org Lett, 2016, 18(7), 1630-1633, WO 2018/115380). Реакция XIV с виниловым эфиром 1,4-бутандиола в присутствии катализатора на основе переходного металла, предпочтительно палладия с подходящими лигандами и растворителем, таким как 1,2-пропандиол, и основанием, таким как карбонат натрия, и при температуре реакции приблизительно 120 °С с последующей обработкой 1 н. HCl может обеспечить кетон II (Chem A Eur J, 2008, 14(18), 5555-5566). В другом методе используются кислотные соединения XV, которые могут быть превращены в соответствующий амид Вейнреба или сложный эфир карбоновой кислоты XVII, и последующая реакция с бромидом метилмагнийем (MeMgBr) в растворителе, таком как ТГФ, при температурах от -78 до 0 °С, предпочтительно 0 °С, чтобы обеспечить кетон II. В другом методе используется реакция нитрила XVI с MeMgBr, которую проводят в растворителе, таком как ТГФ или толуол, предпочтительно ТГФ, и температура реакции составляет от 25 до 60 °С, предпочтительно 60 °С, с последующей обработкой 1н. HCl (Eur J Med Chem, 2015, 102, 582-593).

Соединения I и их композиции, соответственно, пригодны в качестве фунгицидов, эффективных против широкого спектра фитопатогенных грибов, включая почвенные грибы, в частности из классов *Plasmodiophoromycetes*, *Peronosporomycetes* (syn. *Oomycetes*), *Chytridiomycetes*, *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes*, и *Deuteromycetes* (син. *Fungi imperfecti*). Их можно использовать при защите растений в качестве некорневых фунгицидов, фунгицидов для протравливания семян и почвенных фунгицидов.

Соединения I и их композиции предпочтительно пригодны для борьбы с фитопатогенными грибами на различных культурных растениях, таких как злаки, например, пшеница, рожь, ячмень, тритикале, овес или рис; свекла, фрукты, бобовые растения, такие как соя, масличные растения, тыквенные, волокнистые растения, цитрусовые, овощи, лавровые растения, энергетические и сырьевые растения, кукуруза; табак; орехи; кофе; чай; бананы; виноградные лозы (столовый виноград и виноградный сок виноградной лозы); натуральные

каучуковые растения; или декоративные и лесные растения; на материале для размножения растений, таком как семена; и на посевном материале этих растений.

5 В соответствии с изобретением все вышеперечисленные культивируемые растения включают все виды, подвиды, варианты, сорта и/или гибриды, которые относятся к соответствующим культивируемым растениям, включая, помимо прочего, озимые и яровые сорта, в частности, у злаков, таких как пшеница и ячмень, а также рапс, например, озимая пшеница, яровая пшеница, озимый ячмень и т.д.

10 Кукуруза также известна как индийская кукуруза или маис (*Zea mays*), которая включает в себя все виды кукурузы, такие как полевая кукуруза и сладкая кукуруза. В соответствии с изобретением все сорта или разновидности сои включают, в частности, индетерминантные и детерминантные сорта или разновидности.

15 Термин «культивируемые растения» следует понимать как включающий растения, которые были модифицированы путем мутагенеза или генной инженерии для придания растению нового признака или для модификации уже имеющегося признака.

20 Соединения I и их композиции, соответственно, особенно пригодны для борьбы со следующими возбудителями заболеваний растений: ржавчины на сое и злаках (например, *Phakopsora pachyrhizi* и *P. meibomia* на сое; *Puccinia tritici* и *P. striiformis* на пшенице); плесень на культурах специального назначения, сое, масличном рапсе и подсолнухах (например, *Botrytis cinerea* на клубнике и винограде, *Sclerotinia sclerotiorum*, *S. minor* и *S. rolfsii* на масличном рапсе, 25 подсолнухах и сое); фузариозные заболевания на злаках (например, *Fusarium culmorum* и *F. graminearum* на пшенице); ложная мучнистая роса на культурах специального назначения (например, *Plasmopara viticola* на виноградных лозах, *Phytophthora infestans* на картофеле); мучнистая роса на культурах специального назначения и злаках (например, *Uncinula necator* на винограде, *Erysiphe spp.* на 30 различных культурах специального назначения, *Blumeria graminis* на злаках); пятнистость листьев на злаках, сое и кукурузе (например, *Septoria tritici* и *S. nodorum* на злаках, *S. glycines* на сое, *Cercospora spp.* на кукурузе и сое).

Соединения I и их композиции, соответственно, также подходят для борьбы с вредными микроорганизмами при защите хранимых продуктов или урожая и при защите материалов.

Соединения I применяют как таковые или в виде композиций для обработки грибов, растений, материалов для размножения растений, таких как семена; почвы, поверхностей, материалов или помещения, которые необходимо защитить от грибкового поражения, фунгицидно эффективным количеством активных веществ. Применение можно проводить как до, так и после заражения растений, материалов для размножения растений, таких как семена; почвы, поверхностей, материалов или помещений грибами.

Агрохимическая композиция содержит фунгицидно эффективное количество соединения I. Термин «фунгицидно эффективное количество» означает количество композиции или соединения I, достаточное для борьбы с вредоносными грибами на культивируемых растениях или для защиты хранящихся продуктов или урожая или материалов, и которое не приводит к существенному повреждению обработанных растений, обработанных хранящихся продуктов или урожая или обработанных материалов. Такое количество может варьироваться в широком диапазоне и зависит от различных факторов, таких как виды грибов, подлежащие контролю, обработанное культивируемое растение, хранящийся продукт, урожай или материал, климатические условия и конкретное используемое соединение I.

Материалы для размножения растений могут быть обработаны соединением I как таковым или композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение I, профилактически, либо во время, либо перед посадкой или трансплантацией.

Пользователь наносит агрохимическую композицию обычно из устройства для предварительного дозирования, ранцевого опрыскивателя, распылительного прибора, самолета с опрыскивателем или системы орошения. Обычно агрохимическую композицию готовят из воды, буфера и/или других вспомогательных веществ до желаемой концентрации применения, и таким образом получают готовый к использованию раствор для опрыскивания или агрохимическую композицию в соответствии с изобретением. Обычно на гектар сельскохозяйственной полезной площади наносится от 20 до 2000 литров, предпочтительно от 50 до 400 литров готовых растворов для опрыскивания.

Соединения I, их N-оксиды и соли могут быть превращены в обычные типы агрохимических композиций, например, растворы, эмульсии, суспензии, дусты, порошки, пасты, гранулы, прессовки, капсулы и их смеси. Примерами для типов составов (см. “Catalogue of pesticide formulation types и international coding system”, Technical Monograph № 2, 6th Ed. May 2008, CropLife International) являются суспензии (например, SC, OD, FS), эмульгируемые концентраты (например, EC), эмульсии (например, EW, EO, ES, ME), капсулы (например, CS, ZC), пасты, таблетки, смачивающиеся порошки или дусты (например, WP, SP, WS, DP, DS), прессовки (например, BR, TB, DT), гранулы (например, WG, SG, GR, FG, GG, MG), инсектицидные изделия (например, LN), а также гелевые составы для обработки материалов для размножения растений, таких как семена (например, GF). Композиции готовят известным способом, таким как описанный Mollet и Grubemann, Formulation technology, Wiley VCH, Weinheim, 2001; или Knowles, New developments in crop protection product formulation, Agrow Reports DS243, T&F Informa, London, 2005. Изобретение также относится к агрохимическим композициям, содержащим вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение I. Подходящими вспомогательными веществами являются растворители, жидкие носители, твердые носители или наполнители, поверхностно-активные вещества, диспергаторы, эмульгаторы, смачиватели, адъюванты, солубилизаторы, усилители проникновения, защитные коллоиды, адгезивные агенты, загустители, увлажнители, репелленты, аттрактанты, стимуляторы поедания, компатибилизаторы, бактерициды, антифризы, антивспениватели, красители, усилители клейкости и связующие вещества.

Агрохимические композиции, как правило, содержат от 0,01 до 95 %, предпочтительно от 0,1 до 90 %, более предпочтительно от 1 до 70 %, а в частности от 10 до 60 % по массе активного вещества (например, по меньшей мере одного соединения I). Кроме того, агрохимические композиции обычно содержат от 5 до 99,9 %, предпочтительно от 10 до 99,9 %, более предпочтительно от 30 до 99 %, и в частности от 40 до 90 % по массе по меньшей мере одного вспомогательного вещества.

При использовании при защите растений количества вносимых активных веществ составляют, в зависимости от желаемого эффекта, от 0,001 до 2 кг на га, предпочтительно от 0,005 до 2 кг на га, более предпочтительно от 0,05 до 0,9 кг на га, и в частности от 0,1 до 0,75 кг/га.

При обработке материалов для размножения растений, таких как семена, например, путем опыливания, покрытия или замачивания, количество активного вещества как правило составляет от 0,1 до 1000 г, предпочтительно от 1 до 1000 г, предпочтительно от 1 до 100 г и наиболее предпочтительно от 5 до 100 г на 5 100 кг материала для размножения растений (предпочтительно семян).

Различные типы масел, смачивающих веществ, адъювантов, удобрений или питательных микроэлементов, а также дополнительные пестициды (например, фунгициды, регуляторы роста, гербициды, инсектициды, антидоты) могут быть добавлены к соединениям I или их композициям в виде премиксов или только 10 непосредственно перед использованием (баковая смесь). Эти агенты могут быть смешаны с композициями согласно изобретению в массовом соотношении от 1:100 до 100:1, предпочтительно от 1:10 до 10:1.

Смешивание соединений I или композиций, содержащих их в используемой форме в качестве фунгицидов, с другими фунгицидами во многих случаях 15 приводит к расширению спектра фунгицидного действия или к предотвращению развития устойчивости к фунгицидам. Кроме того, во многих случаях достигаются синергетические эффекты (синергические смеси).

Следующий список пестицидов II, в сочетании с которыми можно использовать соединения I, предназначен для иллюстрации возможных 20 комбинаций, но не ограничивает их:

A) Ингибиторы дыхания

- Ингибиторы комплекса III в сайте Qo: азоксистробин (A.1.1), куметоксистробин (A.1.2), кумоксистробин (A.1.3), димоксистробин (A.1.4), энестробурин (A.1.5), фенаминстробин (A.1.6), 25 феноксистробин/флуфеноксистробин (A.1.7), флуоксастробин (A.1.8), крезоксим-метил (A.1.9), мандестробин (A.1.10), метоминостробин (A.1.11), оризастробин (A.1.12), пикоксистробин (A.1.13), пираклостробин (A.1.14), пираметостробин (A.1.15), пираоксистробин (A.1.16), трифлуксистробин (A.1.17), 2-(2-(3-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-аллилиденаминооксиметил)-фенил)- 30 2-метоксиимино-N-метил-ацетамид (A.1.18), пирибенкарб (A.1.19), триклопирикарб/хлординкарб (A.1.20), фамоксадон (A.1.21), фенамидон (A.1.21), метил-N-[2-[(1,4-диметил-5-фенил-пиразол-3-ил)оксилметил]фенил]-N-метокси-карбамат (A.1.22), метилтетрапрол (A.1.25), (Z,2E)-5-[1-(2,4-дихлорфенил)пиразол-3-ил]-окси-2-метоксиимино-N,3-диметил-пент-3-ен (A.1.34),

(*Z,2E*)-5-[1-(4-хлорфенил)пиразол-3-ил]окси-2-метоксиимино-*N*,3-диметил-пент-3-енамид (А.1.35), пириминостробин (А.1.36), бифуджунжи (А.1.37), метиловый эфир 2-(орто-((2,5-диметилфенил-оксиметилен)фенил)-3-метокси-акриловой кислоты (А.1.38);

- 5 - ингибиторы комплекса III в сайте Qi: циазофамид (А.2.1), амисульбром (А.2.2), [(6*S*,7*R*,8*R*)-8-бензил-3-[(3-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбонил)амино]-6-метил-4,9-диоксо-1,5-диоксо-7-ил] 2-метилпропаноат (А.2.3), фенпиоксамид (А.2.4), флорилпиоксамид (А.2.5), метарилпиоксамид (А.2.6);
- ингибиторы комплекса II: беноданил (А.3.1), бензовиндифлупир (А.3.2),
- 10 биксафен (А.3.3), боскалид (А.3.4), карбоксин (А.3.5), фенфурам (А.3.6), флуопирам (А.3.7), флутоланил (А.3.8), флуксапироксад (А.3.9), фураметпир (А.3.10), изофетамид (А.3.11), изопиразам (А.3.12), мепронил (А.3.13), оксикарбоксин (А.3.14), пенфлуфен (А.3.15), пентиопирад (А.3.16), пидифлуметофен (А.3.17), пиразифлумид (А.3.18), седаксан (А.3.19),
- 15 теклофталам (А.3.20), тифлузамид (А.3.21), инпирфлуксам (А.3.22), пирапропоин (А.3.23), флуиндапир (А.3.28), *N*-[2-[2-хлор-4-(трифтор-метил)фенокси]фенил]-3-(дифторметил)-5-фтор-1-метил-пиразол-4-карбоксамид (А.3.29), метил (*E*)-2-[2-[(5-циано-2-метил-фенокси)метил]фенил]-3-метокси-проп-2-еноат (А.3.30), изофлуципрам (А.3.31), 2-(дифторметил)-*N*-(1,1,3-
- 20 триметил-индан-4-ил)пиридин-3-карбоксамид (А.3.32), 2-(дифторметил)-*N*-[(3*R*)-1,1,3-триметилиндан-4-ил]пиридин-3-карбоксамид (А.3.33), 2-(дифторметил)-*N*-(3-этил-1,1-диметил-индан-4-ил)пиридин-3-карбоксамид (А.3.34), 2-(дифторметил)-*N*-[(3*R*)-3-этил-1,1-диметил-индан-4-ил]пиридин-3-карбоксамид (А.3.35), 2-(дифторметил)-*N*-(1,1-диметил-3-пропил-индан-4-ил)пиридин-3-
- 25 карбоксамид (А.3.36), 2-(дифторметил)-*N*-[(3*R*)-1,1-диметил-3-пропил-индан-4-ил]пиридин-3-карбоксамид (А.3.37), 2-(дифторметил)-*N*-(3-изобутил-1,1-диметил-индан-4-ил)пиридин-3-карбоксамид (А.3.38), 2-(дифторметил)-*N*-[(3*R*)-3-изобутил-1,1-диметил-индан-4-ил]пиридин-3-карбоксамид (А.3.39)
- циклобутрифлурам (А.3.24);
- 30 - другие ингибиторы дыхания: дифлуметорим (А.4.1); нитрофильные производные: бинапакрил (А.4.2), динобутон (А.4.3), динокап (А.4.4), флуазинам (А.4.5), мептилдинокап (А.4.6), феримзон (А.4.7); металлоорганические соединения: соли фентина, например, фентин-ацетат (А.4.8), хлорид фентина

(А.4.9) или гидроксид фентина (А.4.10); аметоктрадин (А.4.11); силтиофам (А.4.12);

В) Ингибиторы биосинтеза стеролов (фунгициды SBI)

- Ингибиторы C14-деметилазы: триазолы: азаконазол (В.1.1), битертанол (В.1.2), бромконазол (В.1.3), ципроконазол (В.1.4), дифеноконазол (В.1.5), диниконазол (В.1.6), диниконазол-М (В.1.7), эпоксиконазол (В.1.8), фенбуконазол (В.1.9), флуквинконазол (В.1.10), флусилазол (В.1.11), флутриафол (В.1.12), гексаконазол (В.1.13), имибенконазол (В.1.14), ипконазол (В.1.15), метконазол (В.1.17), миклобутанил (В.1.18), окспоконазол (В.1.19), паклобутразол (В.1.20), пенконазол (В.1.21), пропиконазол (В.1.22), протиоконазол (В.1.23), симеконазол (В.1.24), тебуконазол (В.1.25), тетраконазол (В.1.26), триадимефон (В.1.27), триадименол (В.1.28), тритиконазол (В.1.29), униконазол (В.1.30), 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(тетразол-1-ил)-1-[5-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-пиридил]пропан-2-ол (В.1.31), 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(тетразол-1-ил)-1-[5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридил]пропан-2-ол (В.1.32), флуокситиоконазол (В.1.33), ипфентрифлуконазол (В.1.37), мефентрифлуконазол (В.1.38), (2*R*)-2-[4-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, (2*S*)-2-[4-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, 2-(хлорметил)-2-метил-5-(*n*-толилметил)-1-(1,2,4-триазол-1-илметил)циклопентанол (В.1.43); имидазолы: имазалил (В.1.44), пефуразоат (В.1.45), прохлораз (В.1.46), трифлумизол (В.1.47); пиримидины, пиридины, пиперазины: фенаримол (В.1.49), пирифенокс (В.1.50), трифорин (В.1.51), [3-(4-хлор-2-фтор-фенил)-5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-4-ил]-(3-пиридил)метанол (В.1.52), 4-[[6-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-пиридил]окси]бензонитрил (В.1.53), 2-[6-(4-бромфеноксид)-2-(трифторметил)-3-пиридил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (В.1.54), 2-[6-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)-3-пиридил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (В.1.55);

- Ингибиторы дельта-14-редуктазы: альдиморф (В.2.1), додеморф (В.2.2), додеморф-ацетат (В.2.3), фенпропиморф (В.2.4), тридеморф (В.2.5), фенпропидин (В.2.6), пипералин (В.2.7), спироksamин (В.2.8);

- Ингибиторы 3-кеторедуктазы: фенгексамид (В.3.1);

- Другие ингибиторы биосинтеза стеролов: хлорфеномизол (В.4.1);

С) Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

- фениламины или ациламинокислотные фунгициды: беналаксил (С.1.1), беналаксил-М (С.1.2), киралаксил (С.1.3), металаксил (С.1.4), металаксил-М (С.1.5), офурац (С. 1.6), оксадиксил (С.1.7);

5 - другие ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот: гимексазол (С.2.1), октилинон (С.2.2), оксолиновая кислота (С.2.3), бупиримат (С.2.4), 5-фторцитозин (С.2.5), 5-фтор-2-(*p*-толилметокси)пиримидин-4-амин (С.2.6), 5-фтор-2-(4-фторфенилметокси)пиримидин-4-амин (С.2.7), 5-фтор-2-(4-хлорфенилметокси)пиримидин-4-амин (С.2.8);

10 Д) Ингибиторы клеточного деления и цитоскелета

- ингибиторы тубулина: беномил (D.1.1), карбендазим (D.1.2), фуберидазол (D.1.3), тиабендазол (D.1.4), тиофанат-метил (D.1.5), пиридахлометил (D.1.6), *N*-этил-2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]бутанамид (D.1.8), *N*-этил-2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-2-метилсульфанил-ацетамид (D.1.9), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-*N*-(2-фторэтил)бутанамид (D.1.10), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-*N*-(2-фторэтил)-2-метокси-ацетамид (D.1.11), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-*N*-пропил-бутанамид (D.1.12), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-2-метокси-*N*-пропил-ацетамид (D.1.13), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-2-метилсульфанил-*N*-пропил-ацетамид (D.1.14), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-*N*-(2-фторэтил)-2-метилсульфанил-ацетамид (D.1.15), 4-(2-бром-4-фтор-фенил)-*N*-(2-хлор-6-фтор-фенил)-2,5-диметил-пиразол-3-амин (D.1.16);

20 - другие ингибиторы клеточного деления: диэтофенкарб (D.2.1), этабоксам (D.2.2), пенцикурон (D.2.3), флуопиколид (D.2.4), зоксамид (D.2.5), метрафенон (D.2.6), пиреофенон (D.2.7), фенамакрил (D.2.8);

Е) Ингибиторы синтеза аминокислот и белков

- ингибиторы синтеза метионина: ципродинил (E.1.1), мепанипирим (E.1.2), пириметанил (E.1.3);

30 - ингибиторы синтеза белка: бластицидин-S (E.2.1), казугамицин (E.2.2), казугамицин гидрохлорид-гидрат (E.2.3), милдиомицин (E.2.4), стрептомицин (E.2.5), окситетрациклин (E.2.6);

Ф) Ингибиторы сигнальной трансдукции

- Ингибиторы MAP/гистидинкиназы: фторимид (F.1.1), ипродион (F.1.2), процимидон (F.1.3), винклозолин (F.1.4), флудиоксонил (F.1.5);

- Ингибиторы G-белка: хиноксифен (F.2.1);

G) Ингибиторы синтеза липидов и мембран

- Ингибиторы биосинтеза фосфолипидов: эдифенфос (G.1.1), ипробенфос (G.1.2), пиразофос (G.1.3), изопротиолан (G.1.4);

5 - пероксидное окисление липидов: диклоран (G.2.1), квинтозен (G.2.2), текназен (G.2.3), толклофос-метил (G.2.4), бифенил (G.2.5), хлорнеб (G.2.6), этридиазол (G.2.7), тиазол цинка (G.2.8);

- биосинтез фосфолипидов и отложение клеточной стенки: диметоморф (G.3.1), флуморф (G.3.2), мандипропамид (G.3.3), пириморф (G.3.4),

10 бентиаваликарб (G.3.5), ипроваликарб (G.3.6), валифеналат (G.3.7);

- соединения, влияющие на проницаемость клеточных мембран и жирные кислоты: пропамокарб (G.4.1);

- ингибиторы оксистерол-связывающего белка: оксатиапипролин (G.5.1), флуоксапипролин (G.5.3), 4-[1-[2-[3-(дифторметил)-5-метил-пиразол-1-

15 ил]ацетил]-4-пиперидил]-N-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.4), 4-[1-[2-[3,5-бис(дифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-N-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.5), 4-[1-[2-[3-(дифторметил)-5-

(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-N-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.6), 4-[1-[2-[5-циклопропил-3-(дифторметил)пиразол-1-

20 ил]ацетил]-4-пиперидил]-N-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.7), 4-[1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-N-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.8), 4-[1-[2-[5-(дифторметил)-3-(трифтор-

метил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-N-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.9), 4-[1-[2-[3,5-бис(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-

25 пиперидил]-N-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.10), (4-[1-[2-[5-циклопропил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-N-тетралин-

1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.11);

H) Ингибиторы с многосайтовым действием

30 - неорганические активные вещества: бордоская жидкость (H.1.1), медь (H.1.2), ацетат меди (H.1.3), гидроксид меди (H.1.4), хлорокись меди (H.1.5), сульфат меди основной (H.1.6), сера (H.1.7);

- тио- и дитиокарбаматы: фербам (H.2.1), манкозеп (H.2.2), манеп (H.2.3), метам (H.2.4), метирам (H.2.5), пропиноп (H.2.6), тирам (H.2.6), зинеб (H.2.8), зирам (H.2.9);

- хлорорганические соединения: анилазин (Н.3.1), хлорталонил (Н.3.2), каптафол (Н.3.3), каптан (Н.3.4), фолпет (Н.3.5), дихлофлуанид (Н.3.6), дихлорфен (Н.3.7).), гексахлорбензол (Н.3.8), пентахлорфенол (Н.3.9) и его соли, фталид (Н.3.10), толилфлуанид (Н.3.11);

5 - гуанидины и другие: гуанидин (Н.4.1), додин (Н.4.2), додиновое свободное основание (Н.4.3), гуазатин (Н.4.4), гуазатин-ацетат (Н.4.5), иминоктадин (Н.4.6), иминоктадин-триацетат (Н.4.7), иминоктадин-трис(альбезилат) (Н.4.8), дитианон (Н.4.9), 2,6-диметил-1*H*,5*H*-[1,4]дитиино[2,3-с:5,6-с']дипиррол-1,3,5,7(2*H*,6*H*)-тетраон (Н.4.10);

10 I) Ингибиторы синтеза клеточной стенки

- ингибиторы синтеза глюкана: валидамицин (I.1.1), полиоксин В (I.1.2);
- ингибиторы синтеза меланина: пироквилон (I.2.1), трициклазол (I.2.2), карпропамид (I.2.3), дицикломет (I.2.4), феноксанил (I.2.5);

J) Индукторы защиты растений

15 - ацибензолар-*S*-метил (J.1.1), пробеназол (J.1.2), изотианил (J.1.3), тиадинил (J.1.4), прогексадион-кальций (J.1.5); фосфонаты: фосетил (J.1.6), фосетил-алюминий (J.1.7), фосфористая кислота и ее соли (J.1.8), фосфонат кальция (J.1.11), фосфонат калия (J.1.12), бикарбонат калия или натрия (J.1.9), 4-циклопропил-*N*-(2,4-диметоксифенил)тиадиазол-5-карбоксамид (J.1.10);

20 K) Неизвестный способ действия

- бронопол (K.1.1), хинометионат (K.1.2), цифлуфенамид (K.1.3), цимоксанил (K.1.4), дазомет (K.1.5), дебакарб (K.1.6), диклоцимет (K.1.7), дикломезин (K.1.8), дифензокват (K.1.9), дифензокват-метилсульфат (K.1.10), дифениламин (K.1.11), фенитропан (K.1.12), фенпиразамин (K.1.13), флуметовеер (K.1.14), флуметилсульфорим (K.1.60), флусульфамид (K.1.15), флутианил (K.1.16), гарпин (K.1.17), метасульфокарб (K.1.18), нитрапирин (K.1.19), нитротал-изопропил (K.1.20), толпрокарб (K.1.21), оксин-медь (K.1.22), проквиназид (K.1.23), себоктиламин (K.1.61), тебуфлоквин (K.1.24), теклофталам (K.1.25), триазоксид (K.1.26), *N*'-(4-(4-хлор-3-трифторметил-фенокси)-2,5-диметил-фенил)-*N*-этил-*N*-метил формамидин (K.1.27), *N*'-(4-(4-фтор-3-трифторметил-фенокси)-2,5-диметил-фенил)-*N*-этил-*N*-метил формамидин (K.1.28), *N*'-[4-[[3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-окси]-2,5-диметил-фенил]-*N*-этил-*N*-метил-формамидин (K.1.29), *N*'-(5-бром-6-индан-2-илокси-2-метил-3-пиридил)-*N*-этил-*N*-метил-формамидин (K.1.30), *N*'-

[5-бром-6-[1-(3,5-дифторфенил)этокси]-2-метил-3-пиридил]-*N*-этил-*N*-метил-
 формаимидин (К.1.31), *N*'-[5-бром-6-(4-изопропилциклогексокси)-2-метил-3-
 пиридил]-*N*-этил-*N*-метил-формаимидин (К.1.32), *N*'-[5-бром-2-метил-6-(1-
 фенилэтокси)-3-пиридил]-*N*-этил-*N*-метил-формаимидин (К.1.33), *N*'-(2-метил-5-
 5 трифторметил-4-(3-триметилсиланил-пропокси)-фенил)-*N*-этил-*N*-метил
 формаимидин (К.1.34), *N*'-(5-дифторметил-2-метил-4-(3-триметилсиланил-
 пропокси)-фенил)-*N*-этил-*N*-метил формаимидин (К.1.35), 2-(4-хлор-фенил)-*N*-[4-
 (3,4-диметокси-фенил)-изоксазол-5-ил]-2-проп-2-инилокси-ацетамид (К.1.36), 3-
 10 [5-(4-хлор-фенил)-2,3-диметил-изоксазолидин-3-ил]-пиридин (пиризоксазол)
 (К.1.37), 3-[5-(4-метилфенил)-2,3-диметил-изоксазолидин-3-ил]-пиридин
 (К.1.38), 5-хлор-1-(4,6-диметокси-пиримидин-2-ил)-2-метил-1*H*-бензоимидазол
 (К.1.39), этил (*Z*)-3-амино-2-циано-3-фенил-проп-2-еноат (К.1.40),
 пикарбутразокс (К.1.41), пентил *N*-[6-[[*Z*]-[(1-метилтетразол-5-ил)-фенил-
 метилен]амино]оксиметил]-2-пиридил]карбамат (К.1.42), бут-3-инил *N*-[6-[[*Z*]-
 15 [[1-метилтетразол-5-ил)-фенил-метилен]амино]оксиметил]-2-пиридил]карбамат
 (К.1.43), ипфлуфеноквин (К.1.44), квинофумелин (К.1.47), бензотиазолинон
 (К.1.48), бромталонил (К.1.49), 2-(6-бензил-2-пиридил)хиназолин (К.1.50), 2-[6-
 (3-фтор-4-метокси-фенил)-5-метил-2-пиридил]хиназолин (К.1.51),
 дихлобентиазокс (К.1.52), *N*'-(2,5-диметил-4-феноксифенил)-*N*-этил-*N*-метил-
 20 формаимидин (К.1.53), аминопирифен (К.1.54), флуопимомид (К.1.55), *N*'-[5-
 бром-2-метил-6-(1-метил-2-пропокси-этокси)-3-пиридил]-*N*-этил-*N*-метил-
 формаимидин (К.1.56), *N*'-[4-(4,5-дихлортиазол-2-ил)окси-2,5-диметил-фенил]-*N*-
 этил-*N*-метил-формаимидин (К.1.57), флуфеноксадиазам (К.1.58), *N*-метил-4-[5-
 (трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензолкарботиоамид (К.1.59), *N*-метокси-
 25 *N*-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]
 циклопропанкарбоксамид (WO2018/177894, WO 2020/212513).

В бинарных смесях массовое соотношение компонента 1) и компонента 2)
 как правило зависит от свойств используемых компонентов, обычно оно
 находится в диапазоне от 1:10,000 до 10,000:1, зачастую от 1:100 до 100:1, как
 30 правило от 1:50 до 50:1, предпочтительно от 1:20 до 20:1, более
 предпочтительно от 1:10 до 10:1, даже более предпочтительно от 1:4 до 4:1 и в
 частности от 1:2 до 2:1. В соответствии с дополнительными вариантами
 осуществления изобретения, массовое соотношение компонента 1) и компонента
 2) обычно находится в диапазоне от 1000:1 до 1:1, зачастую от 100:1 до 1:1, как

правило от 50:1 до 1:1, предпочтительно от 20:1 до 1:1, более предпочтительно от 10:1 до 1:1, даже более предпочтительно от 4:1 до 1:1 и в частности от 2:1 до 1:1. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретения, массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) обычно находится в диапазоне от 20,000:1 до 1:10, зачастую от 10,000:1 до 1:1, как правило от 5,000:1 до 5:1, предпочтительно от 5,000:1 до 10:1, более предпочтительно от 2,000:1 до 30:1, даже более предпочтительно от 2,000:1 до 100:1 и в частности от 1,000:1 до 100:1. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретения, массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) обычно находится в диапазоне от 1:1 до 1:1000, зачастую от 1:1 до 1:100, как правило от 1:1 до 1:50, предпочтительно от 1:1 до 1:20, более предпочтительно от 1:1 до 1:10, даже более предпочтительно от 1:1 до 1:4 и в частности от 1:1 до 1:2. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретения, массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) обычно находится в диапазоне от 10:1 до 1:20,000, зачастую от 1:1 до 1:10,000, как правило от 1:5 до 1:5,000, предпочтительно от 1:10 до 1:5,000, более предпочтительно от 1:30 до 1:2,000, даже более предпочтительно от 1:100 до 1:2,000 и в частности от 1:100 до 1:1,000.

В тройных смесях, т.е. композициях, содержащих компонент 1) и компонент 2) и соединение III (компонент 3), массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) зависит от свойств используемых активных веществ, обычно оно находится в диапазоне от 1:100 до 100:1, как правило от 1:50 до 50:1, предпочтительно от 1:20 до 20:1, более предпочтительно от 1:10 до 10:1 и в частности от 1:4 до 4:1, и массовое соотношение компонента 1) и компонента 3) обычно находится в диапазоне от 1:100 до 100:1, как правило от 1:50 до 50:1, предпочтительно от 1:20 до 20:1, более предпочтительно от 1:10 до 10:1 и в частности от 1:4 до 4:1. Любые другие активные компоненты при желании добавляют в соотношении от 20:1 до 1:20 к компоненту 1). Эти соотношения также подходят для смесей, применяемых при обработке семян.

Предпочтение отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из ингибиторов комплекса III в сайте Q_o в группе A), более предпочтительно выбранное из соединений (A.1.1), (A.1.4), (A.1.8), (A.1.9), (A.1.10), (A.1.12), (A.1.13), (A.1.14), (A.1.17),

(A.1.21), (A.1.25), (A.1.34) и (A.1.35); особенно выбранное из (A.1.1), (A.1.4), (A.1.8), (A.1.9), (A.1.13), (A.1.14), (A.1.17), (A.1.25), (A.1.34) и (A.1.35).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из ингибиторов комплекса III в сайте Q_i в группе A), более предпочтительно выбранное из соединений (A.2.1), (A.2.3), (A.2.4) и (A.2.6); особенно выбранное из (A.2.3), (A.2.4) и (A.2.6).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из ингибиторов комплекса II в группе A), более предпочтительно выбранное из соединений (A.3.2), (A.3.3), (A.3.4), (A.3.7), (A.3.9), (A.3.11), (A.3.12), (A.3.15), (A.3.16), (A.3.17), (A.3.18), (A.3.19), (A.3.20), (A.3.21), (A.3.22), (A.3.23), (A.3.24), (A.3.28), (A.3.31), (A.3.32), (A.3.33), (A.3.34), (A.3.35), (A.3.36), (A.3.37), (A.3.38) и (A.3.39); особенно выбранное из (A.3.2), (A.3.3), (A.3.4), (A.3.7), (A.3.9), (A.3.12), (A.3.15), (A.3.17), (A.3.19), (A.3.22), (A.3.23), (A.3.24), (A.3.31), (A.3.32), (A.3.33), (A.3.34), (A.3.35), (A.3.36), (A.3.37), (A.3.38) и (A.3.39).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из других ингибиторов дыхания в группе A), более предпочтительно выбранное из соединений (A.4.5) и (A.4.11); в частности (A.4.11).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из ингибиторов C14-деметилазы в группе B), более предпочтительно выбранное из соединений (B.1.4), (B.1.5), (B.1.8), (B.1.10), (B.1.11), (B.1.12), (B.1.13), (B.1.17), (B.1.18), (B.1.21), (B.1.22), (B.1.23), (B.1.25), (B.1.26), (B.1.29), (B.1.33), (B.1.34), (B.1.37), (B.1.38), (B.1.43), (B.1.46), (B.1.53), (B.1.54) и (B.1.55); особенно выбранные из (B.1.5), (B.1.8), (B.1.10), (B.1.17), (B.1.22), (B.1.23), (B.1.25), (B.1.33), (B.1.34), (B.1.37), (B.1.38), (B.1.43) и (B.1.46).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы ингибиторов дельта-14-редуктазы. B), более предпочтительно выбранное из соединений (B.2.4), (B.2.5), (B.2.6) и (B.2.8); в частности (B.2.4).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из фениламидов и

ациламинокислотных фунгицидов в группе С), более предпочтительно выбранное из соединений (С.1.1), (С.1.2), (С.1.4) и (С.1.5); особенно выбранное из (С.1.1) и (С.1.4).

5 Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из других ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот в группе С), более предпочтительно выбранное из соединений (С.2.6), (С.2.7) и (С.2.8).

10 Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы D), более предпочтительно выбранное из соединений (D.1.1), (D.1.2), (D.1.5), (D.2.4) и (D.2.6); особенно выбранное из (D.1.2), (D.1.5) и (D.2.6).

15 Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы E), более предпочтительно выбранное из соединений (E.1.1), (E.1.3), (E.2.2) и (E.2.3); в частности (E.1.3).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы F), более предпочтительно выбранное из соединений (F.1.2), (F.1.4) и (F.1.5).

20 Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы G), более предпочтительно выбранное из соединений (G.3.1), (G.3.3), (G.3.6), (G.5.1), (G.5.3), (G.5.4), (G.5.5), G.5.6), G.5.7), (G.5.8), (G.5.9), (G.5.10) и (G.5.11); особенно выбранное из (G.3.1), (G.5.1) и (G.5.3).

25 Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы H), более предпочтительно выбранное из соединений (H.2.2), (H.2.3), (H.2.5), (H.2.7), (H.2.8), (H.3.2), (H.3.4), (H.3.5), (H.4.9) и (H.4.10); особенно выбранное из (H.2.2), (H.2.5), (H.3.2), (H.4.9) и (H.4.10).

30 Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы I), более предпочтительно выбранное из соединений (I.2.2) и (I.2.5).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы J), более

предпочтительно выбранное из соединений (J.1.2), (J.1.5), (J.1.8), (J.1.11) и (J.1.12); в частности (J.1.5).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы К), более
5 предпочтительно выбранное из соединений (K.1.41), (K.1.42), (K.1.44), (K.1.47), (K.1.57), (K.1.58) и (K.1.59); особенно выбранное из (K.1.41), (K.1.44), (K.1.47), (K.1.57), (K.1.58) и (K.1.59).

Композиции, содержащие смеси активных ингредиентов, могут быть
приготовлены обычными способами, например, способами, указанными для
10 композиций соединений I.

Примеры:

Процесс синтеза

Пример 1: Метил (2*E*)-2-[2-[[(*E*)-3-(2-
фторфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат

15



Стадия 1: 1-(2-Фторфенил)этаноноксим

1-(2-фторфенил)этенон (10 г, 1.0 экв.) вносили в метанол (300 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксилamina (7.54 г, 1.8 экв.). По каплям добавляли
20 пиридин (33.45 г, 2 экв.) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Метанол упаривали в вакууме. Сырую массу разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой снова промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое соединение очищали с помощью колоночной
25 флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с помощью 0% - 20% этилацетата (EtOAc) в гептане. Упаривание растворителя давало 8 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 72%). ¹H ЯМР 300 МГц, ДМСО-d₆: δ 11.4 (s, 1 H), 7.46-7.41 (m, 2 H), 7.27-7.23 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).

Стадия 2: Этил (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(2-фторфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (Прим. 2)

1-(2-фторфенил)этанон оксим (0.3 г, 3 экв.) вносили в диметилформамид (ДМФА, 5 мл) и добавляли Cs₂CO₃ (3.27 г, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре (КТ; при приблизительно 25 °С) и затем добавляли метил (2*E*)-2-[2-(бромметил)-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (0.6 г, 3.02 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 32 ч и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (45 мл) и продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 35 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 35-20% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0.328 г, выход 45%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 7.56 – 7.36 (m, 2H), 7.33 – 7.32 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 6.2, 2.8 Гц, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (d, J = 2.5 Гц, 3H).

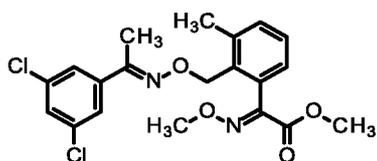
Пример 2: (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(2-фторфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-*N*-метил-ацетамид



Метил (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(2-фторфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (прим. 1; 8 г, 1 экв.) вносили в ТГФ (80 мл) и добавляли метиламиновый (40% водный) раствор (16 мл, 2 об.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 ч и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 30-40% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (7 г, выход 87.7%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.20 (q, J = 4.7

Гц, 1H), 7.44 (ddt, $J = 7.8, 5.6, 2.0$ Гц, 2H), 7.37 – 7.14 (m, 4H), 6.95 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.65 (d, $J = 4.8$ Гц, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 2.6$ Гц, 3H).

Пример 3: Метил (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(3,5-
5 дихлорфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат



Стадия 1: 1-(3,5-дихлорфенил)этаноксим

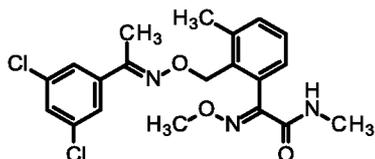
3-(3,5-Дихлорфенил)этанон (3.0 г, 3 экв.) вносили в метанол (30 мл) и
10 добавляли NH_2OH (0.735 г, 2 экв.), а затем пиридин (3.04 г, 2.5 экв.).
Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Растворитель упаривали и остаток разбавляли водой (50 мл). Продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл),
15 сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 15-20% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало соединение 1-(3,5-дихлорфенил)этаноксим в виде твердого вещества белого цвета (1 г, выход 92.6%).

20 Стадия 2: Метил (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(3,5-дихлорфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат

3-(3,5-Дихлорфенил)этаноксим (0.4 г, 1 экв.) вносили в ацетонитрил (10
мл) и добавляли Cs_2CO_3 (1.8 г, 2.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в
25 течение 30 мин при КТ и затем добавляли метил (2*E*)-2-[2-(бромметил)-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (0.65 г, 1.05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали соляным
30 раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение

элюировали с использованием 20-25% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0.6 г, выход 68%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.66 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

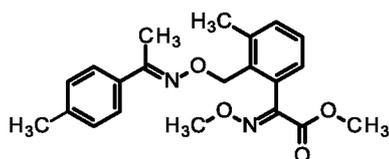
Пример 4: (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(3,5-дихлорфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-*N*-метил-ацетамид



Метил (2*E*)-2-[2-[[*E*]-3-(3,5-дихлорфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (прим. 3; 0.6 г, 1 экв.) вносили в ТГФ (6 мл) и добавляли метиламиновый (40% водн.) раствор (1.2 мл, 2 об.).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 40-45% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (пример 2, 0.53 г, выход 85%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8.24 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 3H), 7.37 – 7.15 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 7.1, 1.9 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.68 (d, J = 4.7 Гц, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Пример 5: Метил (2*E*)-2-метоксиимино-2-[3-метил-2-[[*E*]-1-(*p*-толил)этилиденамино] оксиметил]фенил]ацетат



Стадия 1: 1-(*p*-толил)этаноноксим

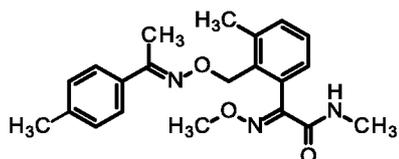
К раствору 1-(*p*-толил)этанона (1.0 г, 4.45 ммоль, 3 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0.77 г, 11.17 ммоль, 1.5 экв.) с

последующим добавлением ацетата натрия (1.82 г, 15 ммоль, 2 экв.) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе. К этому сырому остатку добавляли воду (20 мл) и перемешивали в течение 0.5 ч. Твердое вещество фильтровали и сушили до получения чистого указанного в заголовке соединения (1.1 г, выход 98 %) в виде белого твердого вещества. MS: $[M + H]^+$ 150.

Стадия 2: Метил (2E)-2-метоксиимино-2-[3-метил-1-[(E)-3-(p-толил)этилиденамино]оксиметил]фенил]ацетат

К перемешиваемому раствору 1-(p-толил)этаноноксида (0.15 г, 1.0 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (2 мл) добавляли CS_2CO_3 (0.66 г, 2.0 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин. Затем добавляли метил (2E)-2-[2-(бромметил)-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (0.33 г, 1.1 ммоль, 1.1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. К этой реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали H_2O (2 x 25 мл), с последующей промывкой соляным раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения, которое дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-20% EtOAc в гептане в качестве элюента, с получением чистого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.37 г, выход 96%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 7.42 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.94 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Гц, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). MS: $[M + H]^+$ 369.

Пример 6: (2E)-2-Метоксиимино-N-метил-2-[3-метил-2-[(E)-1-(p-толил)этилиденамино]оксиметил]фенил]ацетамид



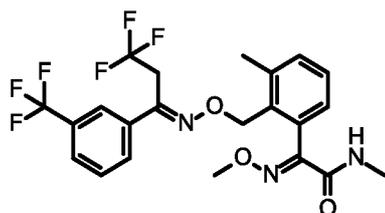
К перемешиваемому раствору метил (2E)-2-метоксиимино-2-[3-метил-1-[[E)-3-(p-толил)этилиденамино]оксиметил]фенил]ацетата в ТГФ (5 мл), добавляли метиламиновый раствор в воде (5.0 мл, 40 %) при КТ. Реакцию

продолжали в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ.

Реакционную смесь упаривали на ротационном испарителе, остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали 1н. HCl (3 x 20 мл), с последующей промывкой соляным раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и

5 концентрировали с получением сырого соединения, которое дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-50% EtOAc в гептане в качестве элюента, с получением чистого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.200 г, выход 88%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.20 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 6.95 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.69 (d, *J* = 4.7 Гц, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). MS: [M + H]⁺ 368.

Пример 7: (2E)-2-метоксиимино-N-метил-2-[3-метил-2-[[*E*]-[3,3,3-трифтор-1-[3-(трифторметил)фенил]пропилиден]амино]оксиметил]фенил]ацетамид



15 3,3,3-Трифтор-1-[3-(трифторметил)фенил]пропан-1-он (0.5 г, 1 экв.), полученный по аналогии со способом предшествующего уровня техники (Chem Commun, 2016, 52, 13668-13670), вносили в ТГФ (10 мл) и добавляли (2E)-2-[2-(аминооксиметил)-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-N-метил-ацетамид (0.98 г, 2 экв.) с последующим добавлением Ti(OEt)₄ (1.33 г, 3 экв.). Смесь нагревали до 20 70°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (25 мл), а затем EtOAc (25 мл). Образовавшуюся эмульсию фильтровали через целит и промывали EtOAc. (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали в EtOAc (2 x 25 мл). 25 Объединенный органический слой промывали соляным раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 40-45% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя с последующей кристаллизацией в гептане давало твердое вещество грязно-белого 30 цвета (0.34 г, 35% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.27 (q, J = 4.7 Гц, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 7.3, 1.7 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03-3.96 (q, J = 10 Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.67 (d, J = 4.7 Гц, 3H), 2.43 (s, 3H).

- 5 Следующие примеры в таблице S были синтезированы в соответствии с общей Схемой 1, описанной выше (за исключением Прим. 7 и 212, которые были синтезированы в соответствии со Схемой 2) и характеризовали с помощью ЖХ-МС, как описано в Таблице L.

Таблица L: ЖХ-МС Методы

ЖХ-МС Метод А	
Детали метода	Сведения об устройстве
Колонка: Agilent Eclipse Plus C18 (50 мм × 4.6 мм × 3 мкм частицы) Подвижная фаза: А: 10 мм формиата аммония в воде. В: 0.1 % муравьиной кислоты в ацетонитриле Градиент: 10 % В - 100 % В в течение 1.5 мин. Удержание: 1 мин 100 % В. 1 мин 10 % В. Время работы: 3.50 или 3.75 мин. Поток: 1.2 мл/мин; Колоночный термостат: 30°C/40°C	LCMS2020 (Shimadzu) Источник ионизации: ESI Диапазон изменения массы: 100 – 800 а.е.м. Полярность: двойная (положительное и отрицательное одновременное сканирование) Режим: сканирование ЖХ-система: система градиента высокого давления Nexera, бинарный насос Детектор: PDA Длина волны сканирования: 220 нм / режим «max plot»

10

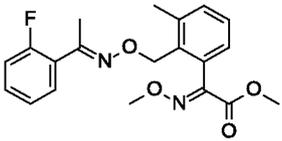
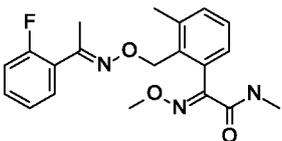
ЖХ-МС Метод В	
Детали метода	Сведения об устройстве
Колонка: Luna-C18 (30 мм × 2.0 мм × 3 мкм частицы) Подвижная фаза: А: 0.037% Трифторуксусной кислоты в воде. В: 0.018% Трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ Градиент: 5-95% В в течение 3.00 мин .5% В в течение 0.01 мин, 5-95% В (0.01-1.60 мин), 95-100% В (1.60 - 2.50 мин), 100 -5% (2.50 -2.52 мин) с удержанием при 5% В в течение 0.48 мин. Поток: 0.8 мл/мин; Колоночный термостат: 40°C	LCMS DELIVER-220 (Shimadzu) Источник ионизации: ESI Диапазон изменения массы: 100 – 1000 а.е.м. Полярность: положительная Режим: сканирование ЖХ-система: система градиента высокого давления Nexera, бинарный насос Детектор: DAD Длина волны сканирования: 220 нм / режим «max plot»

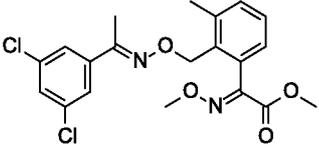
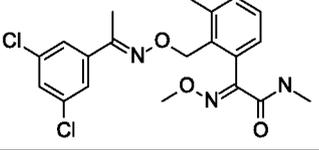
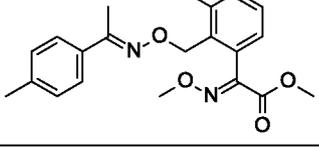
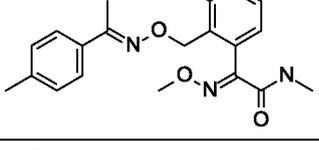
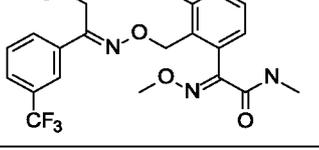
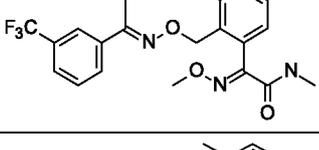
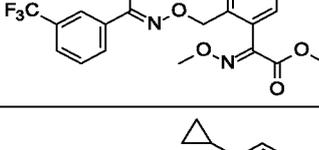
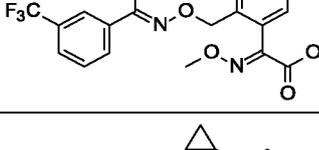
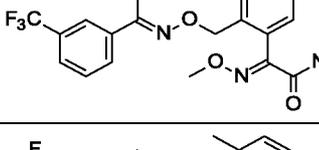
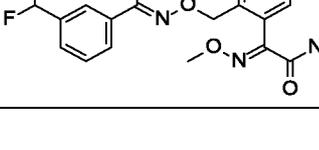
ЖХ-МС Метод С	
Детали метода	Сведения об устройстве
Колонка: Xbridge Shield RP18 (50 мм x 2.1 мм, 5 мкм частицы) Подвижная фаза: А: H ₂ O+10 мм NH ₄ HCO ₃ В: Ацетонитрил Градиент: 5% В в течение 0.40 мин и 5-95% В в течение 0.40-3.40 мин, удержание при 95% В в течение 0.45 мин, и затем 95-5%В в течение 0.01 мин. Поток: 0.8 мл/мин; Колоночный термостат: 40°C	Agilent Источник ионизации: ESI Диапазон изменения массы: 100 – 1000 а.е.м. Полярность: положительная Режим: сканирование ЖХ-система: система градиента высокого давления Nexera, бинарный насос Детектор: DAD Длина волны сканирования: 220 нм / режим «max plot»

ЖХ-МС Метод D	
Детали метода	Сведения об устройстве
Колонка: Agilent Eclipse Plus C18 (50 мм × 4.6 мм × 3 мкм частицы) Подвижная фаза: А: 10 мм NH ₄ (HCOO) в воде В: Ацетонитрил Градиент: 10 % В - 100 % В в течение 5 мин, удержание при 100 % В в течение 3 мин, 2 мин 10 % В. Время работы: 10 мин. Поток: 1.2 мл/мин; Колоночный термостат: 40°C	LCMS 2020 (Shimadzu) Источник ионизации: ESI Диапазон изменения массы: 100 – 800 а.е.м. Полярность: двойная (положительное и отрицательное одновременное сканирование) Режим: сканирование ЖХ-система: система градиента высокого давления Nexera, бинарный насос Детектор: PDA Длина волны сканирования: 220 нм / режим «max plot»

Используемый ЖХ-МС Метод в Таблице S можно найти в колонке ЖХ-МС.

Таблица S:

№	Структура	R_t [мин]	Масса	ЖХ-МС
1		2.08	373.7	A
2		1.941	372	A

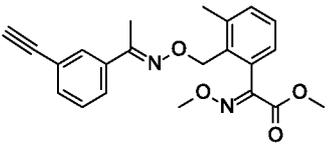
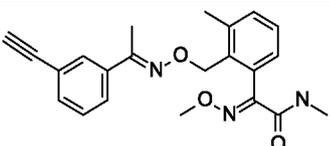
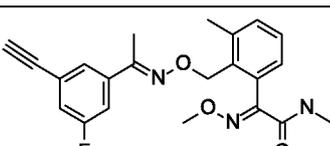
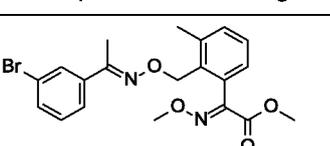
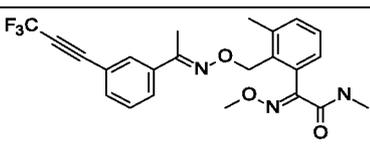
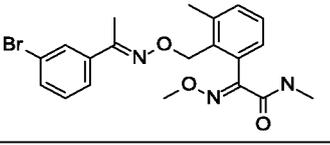
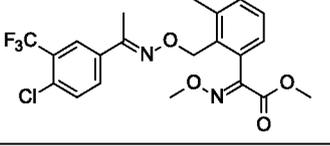
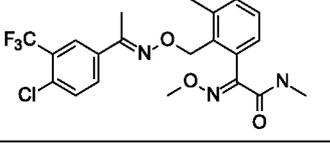
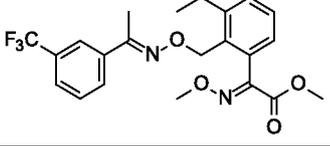
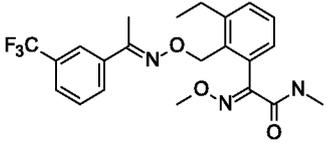
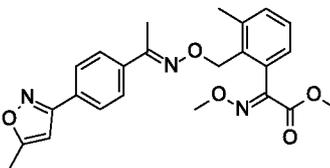
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
3		2.252	422.9	A
4		2.15	421.9	A
5		2.144	369	A
6		2.027	368	A
7		2.123	490	A
8		2.15	422.5	A
9		2.19	423.5	A
10		2.22	449.23	A
11		2.13	448.4	A
12		1.95	404	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
13		2.18	435.3	A
14		2.11	434.4	A
15		2.05	425.2	A
16		2.17	426.2	A
17		1.99	447.1	A
18		2.09	448.2	A
19		2.06	404	A
20		2.155	425	A
21		2.06	408.5	A
22		2.08	424	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
23		2.04	458.3	A
24		2.07	458.9	A
25		2.07	441.05	A
26		1.984	440	A
27		1.97	408	A
28		2.17	439	A
29		2.09	438	A
30		2.058	355	A
31		1.963	354	A

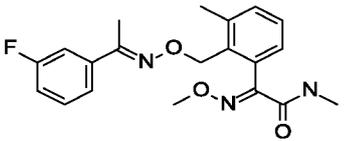
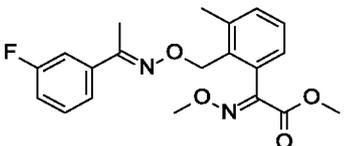
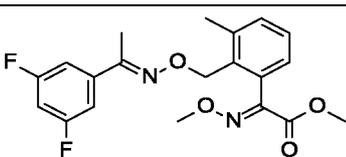
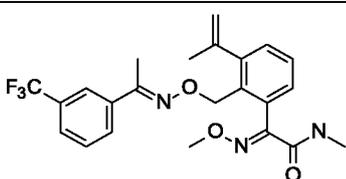
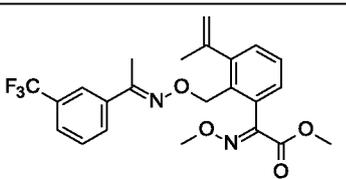
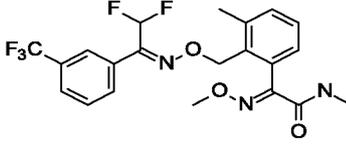
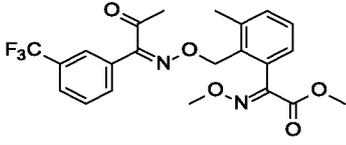
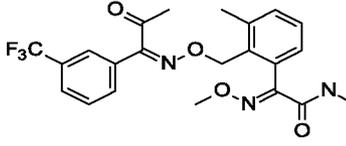
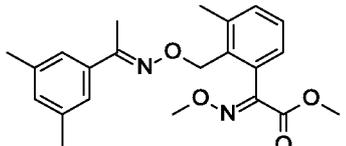
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
32		2.17	490	A
33		2.25	456.9	A
34		2.25	491	A
35		2.1	446.8	A
36		2.101	423	A
37		2.155	422.9	A
38		1.999	422	A
39		2.059	422	A
40		2.271	423.7	A
41		2.15	422	A

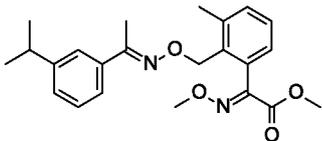
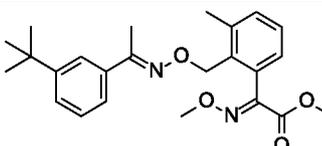
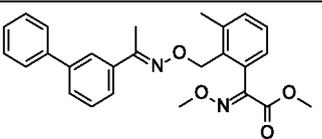
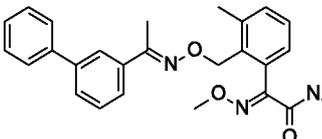
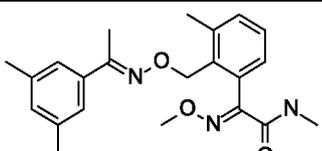
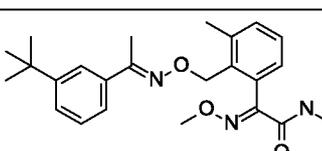
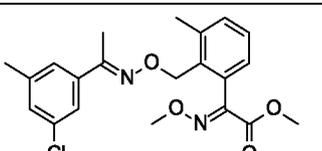
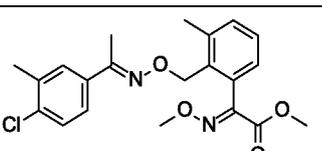
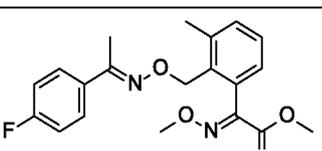
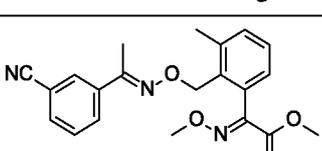
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
42		1.94	435.9	A
43		2.09	436	A
44		1.99	445.9	A
45		2.13	397	A
46		2.01	447	A
47		2.08	440	A
48		2.11	448	A
49		2.18	441	A
50		2.11	440.8	A
51		2.2	441	A
52		2.274	447.8	A

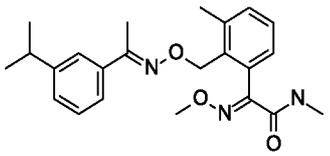
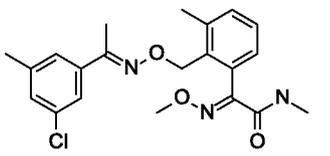
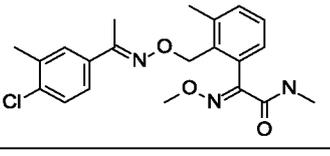
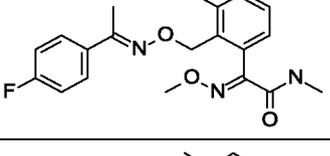
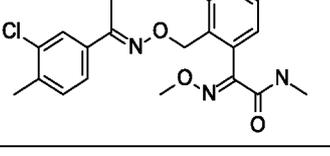
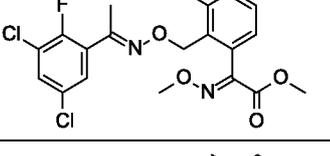
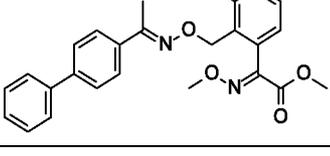
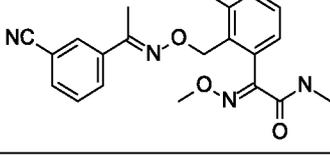
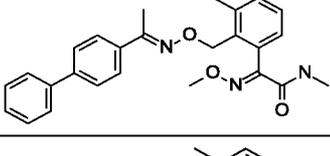
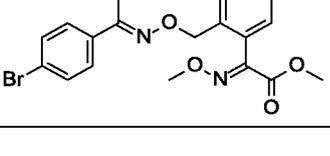
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
53		2.094	379.8	A
54		1.984	378	A
55		2.02	396	A
56		2.197	435.6	A
57		2.208	446.1	A
58		2.091	432.8	A
59		2.26	457	A
60		2.15	456	A
61		2.22	437	A
62		2.146	436	A
63		2.099	436	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
64		1.97	435	A
65		2.24	437	A
66		2.24	491	A
67		2.15	490	A
68		2.14	436	A
69		2.059	440	A
70		2.197	480	A
71		2.091	479	A
72		1.337	391	A
73		1.256	390	A

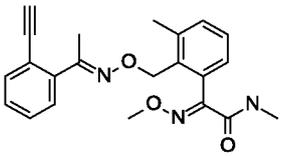
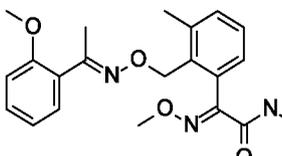
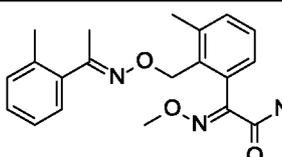
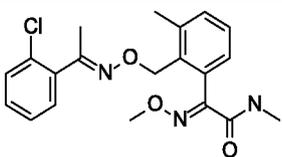
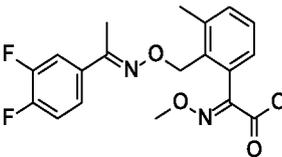
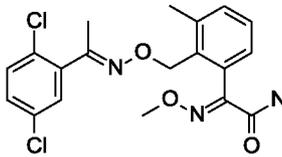
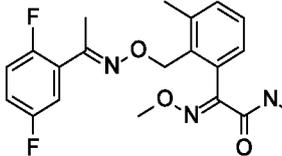
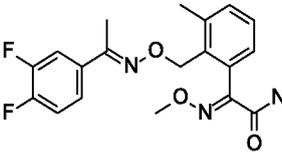
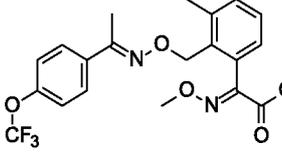
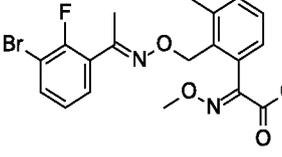
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
74		2.208	463	A
75		2.101	462	A
76		2.22	369	A
77		2.1	368	A
78		2.133	385	A
79		2.005	384	A
80		2.13	421	A
81		2.037	420	A
82		2.08	425	A
83		1.92	424	A
84		2.08	390	A

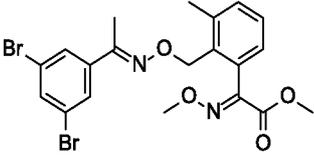
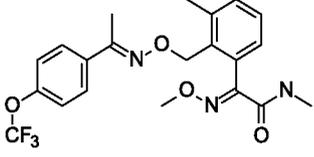
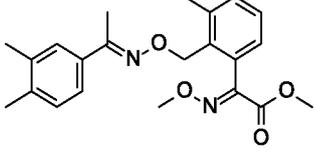
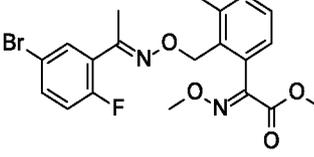
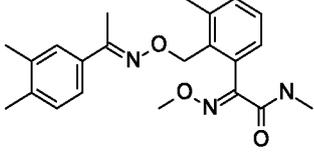
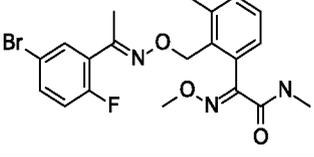
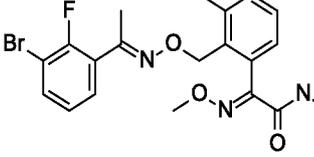
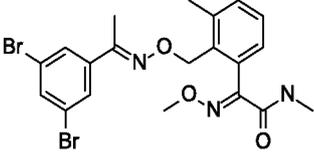
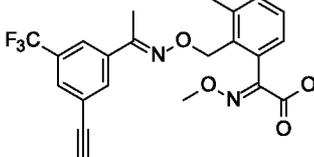
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
85		2.03	372	A
86		2.17	373	A
87		2.08	391	A
88		2.24	448	A
89		2.15	449	A
90		2.261	459	A
91		2.155	458	A
92		2.21	451	A
93		2.11	450	A
94		2.187	383	A

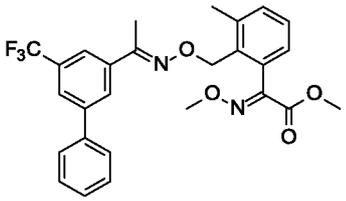
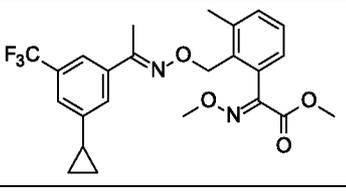
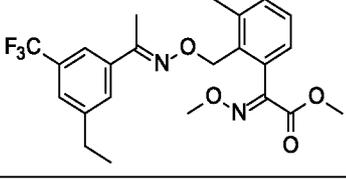
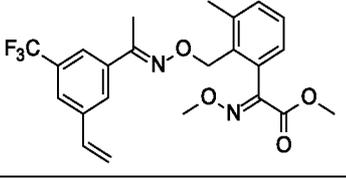
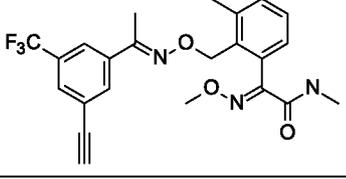
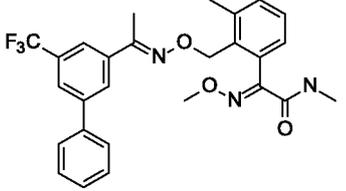
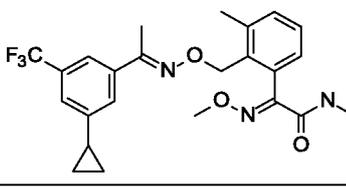
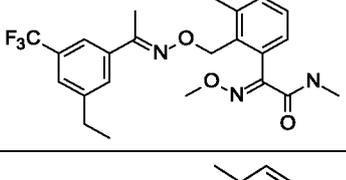
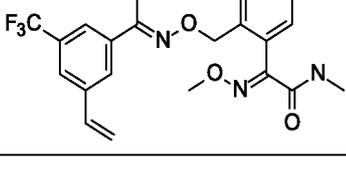
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
95		2.22	397	A
96		2.283	411	A
97		2.208	431	A
98		5.01	430	D
99		2.08	382	A
100		2.187	410	A
101		2.22	403	A
102		2.21	403	A
103		2.08	373	A
104		1.995	380	A

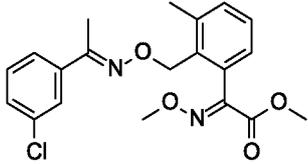
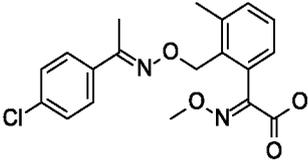
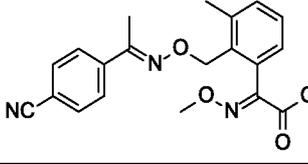
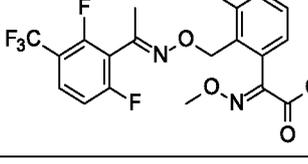
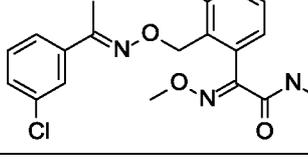
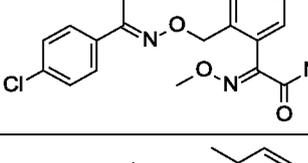
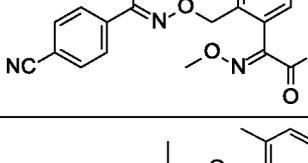
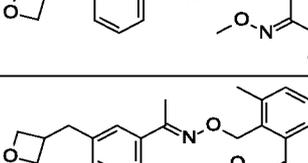
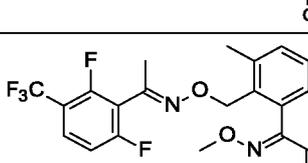
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
105		2.144	396	A
106		2.112	402	A
107		2.123	402	A
108		1.952	372	A
109		2.123	402	A
110		2.25	441	A
111		2.2	431	A
112		1.87	379	A
113		2.11	430	A
114		2.17	435	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
115		2.113	369	A
116		2.101	389	A
117		2.197	423	A
118		2.091	391	A
119		2.12	434	A
120		2.005	433	A
121		2.2	431	A
122		2.05	379	A
123		2.04	385	A
124		2.11	430	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
125		1.93	378	A
126		1.931	384	A
127		1.984	368	A
128		1.984	388	A
129		2.112	391	A
130		2.08	422	A
131		1.984	390	A
132		1.984	390	A
133		2.187	439	A
134		2.155	453	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
135		2.29	513	A
136		2.08	438	A
137		2.18	383	A
138		2.261	453	A
139		2.155	382	A
140		2.144	450	A
141		2.069	452	A
142		2.208	512	A
143		2.197	447	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
144		2.304	499	A
145		2.261	463	A
146		2.261	451	A
147		2.24	449	A
148		2.187	446	A
149		2.347	498	A
150		2.272	462	A
151		2.261	450	A
152		2.229	448	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
153		2.155	389	A
154		2.144	389	A
155		1.995	380	A
156		2.133	459	A
157		2.132	388	A
158		2.133	388	A
159		1.941	379	A
160		2.08	425	A
161				
162		2.091	458	A

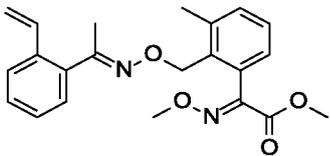
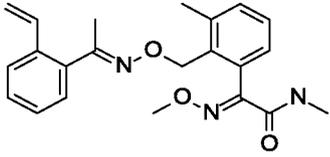
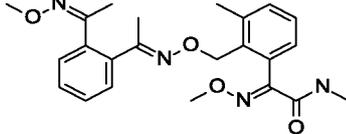
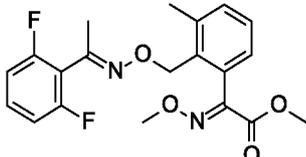
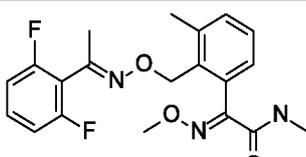
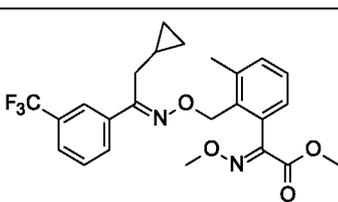
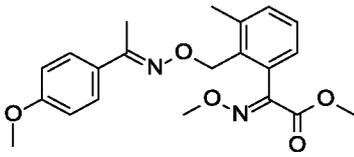
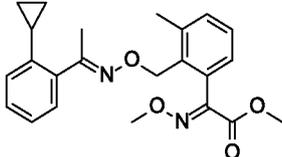
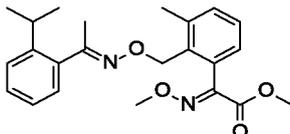
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
163		2.229	403	A
164		1.995	384	A
165		2.187	382	A
166		2.048	397	A
167		2.219	440	A
168		2.133	434	A
169		2.112	409	A
170		1.984	408	A
171		2.29	423	A
172		2.165	379	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
173		2.069	422	A
174		2.24	383	A
175		2.261	383	A
176		2.145	382	A
177		2.165	391	A
178		2.037	390	A
179		1.888	396	A
180		2.273	459	A
181		2.261	426	A
182		2.144	425	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
183		2.251	383	A
184		2.123	438	A
185		2.23	462	A
186		2.112	452	A
187		2.027	426	A
188		2.24	437	A
189		2.144	436	A
190		2.187	456	A
191		2.229	453	A

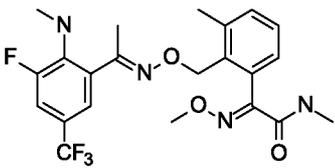
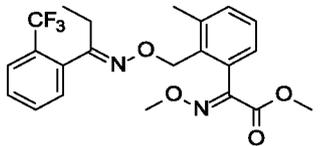
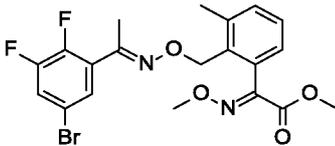
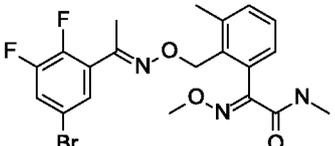
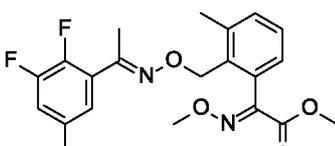
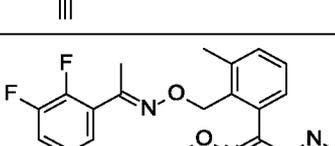
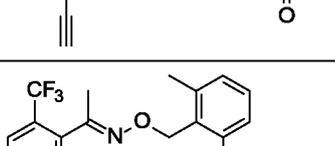
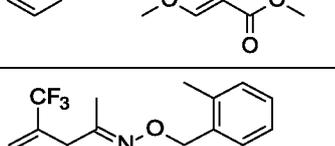
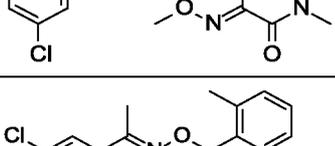
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
192		2.24	439	A
193		2.101	402	A
194		2.421	465	A
195		2.144	382	A
196		1.931	378	A
197		2.176	458	A
198		2.204	441	A
199		2.144	440	A
200		2.315	457	A

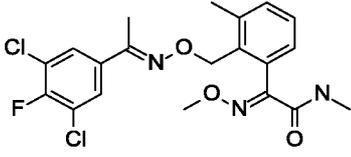
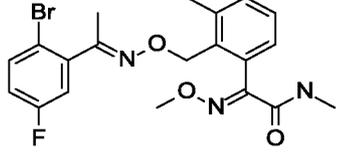
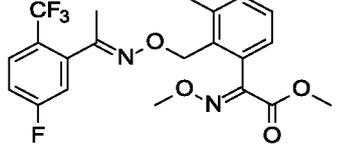
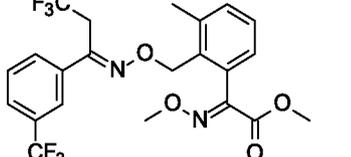
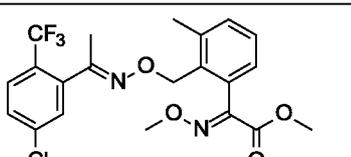
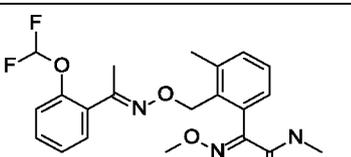
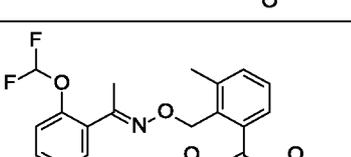
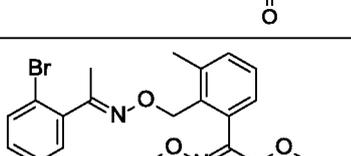
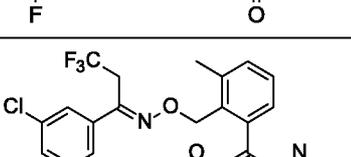
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
201		2.133	439	A
202		2.016	438	A
203		2.283	383	A
204		2.315	437	A
205		2.15	490	A
206		2.336	451	A
207		2.229	450	A
208		2.219	452	A
209		2.187	450	A

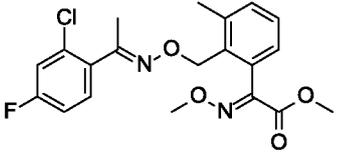
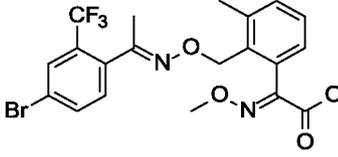
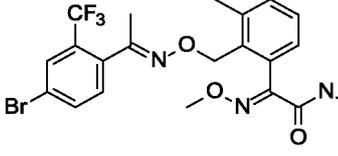
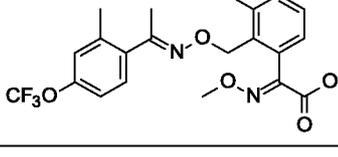
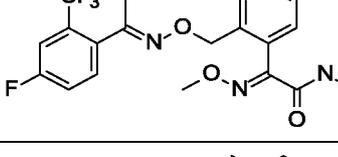
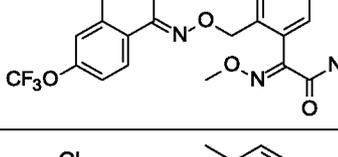
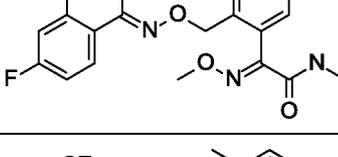
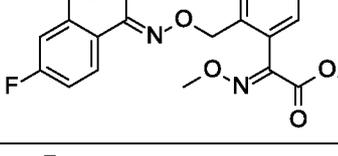
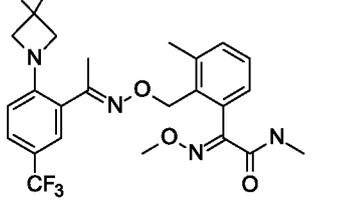
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
210		2.219	381	A
211		2.091	380	A
212		1.952	425	A
213		2.123	391	A
214		1.947	391	A
215		2.357	463	A
216		2.048	385	A
217		2.208	395	A
218		2.261	397	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
219		2.101	394	A
220		2.155	396	A
221		2.251	410	A
222		2.165	437	A
223		2.048	436	A
224		1.963	380	A
225		1.853	379	A
226		2.069	455	A
227		2.187	456	A
228		2.25	456	A

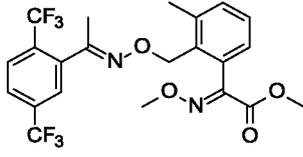
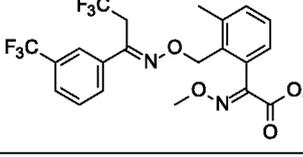
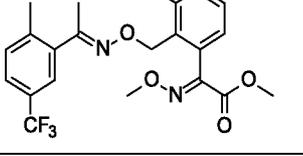
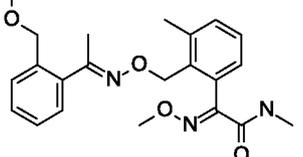
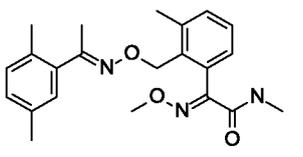
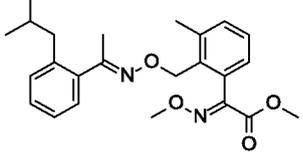
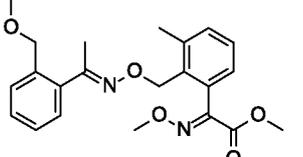
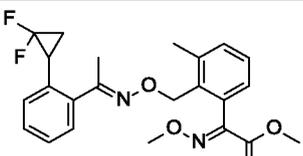
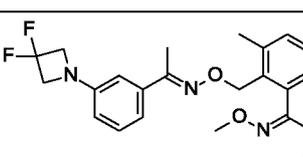
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
229		2.24	437	A
230		2.155	436.3	A
231		2.16	422	A
232		2.165	421	A
233		2.21	469	A
234		2.251	462	A
235		2.251	465	A
236		2.24	439	A
237		2.325	463	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
238		2.165	469	A
239		2.315	437	A
240		2.315	469	A
241		2.208	468	A
242		2.219	415	A
243		2.112	414	A
244		2.18	422	A
245		2.176	456	A
246		2.4	441	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
247		2.283	440	A
248		2.048	452	A
249		2.133	441	A
250		2.251	491	A
251		2.197	457	A
252		1.963	420	A
253		208	421	A
254		2.176	453	A
255		2.229	490	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
256		2.155	407	A
257		2.251	503	A
258		2.155	502	A
259		2.251	453	A
260		2.059	440	A
261		2.165	452	A
262		2.034	406	A
263		2.144	441	A
264		2.144	513	A

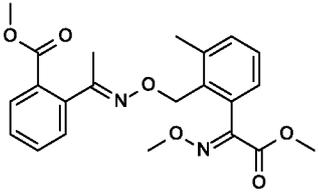
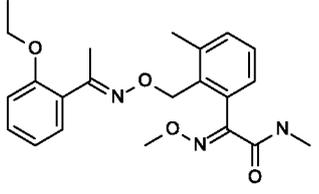
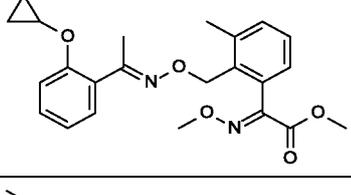
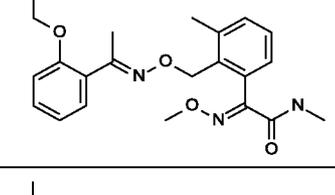
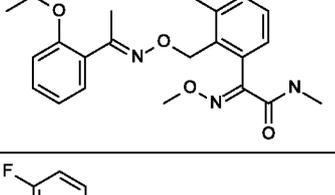
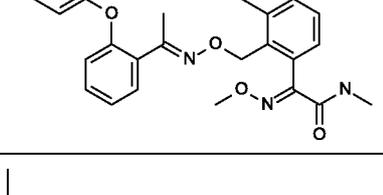
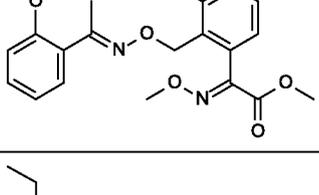
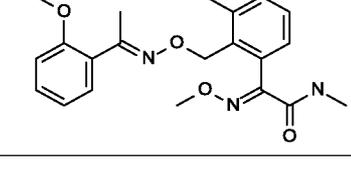
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
265		2.229	514	A
266		2.069	391	A
267		390	2.005	A
268		2.283	473	A
269		2.229	457	A
270		2.144	456	A
271		2.176	472	A
272		2.123	490	A
273		2.123	436	A

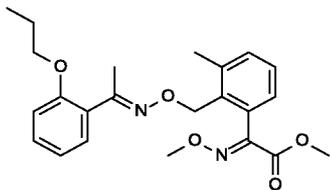
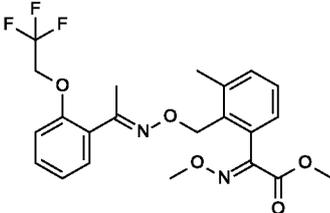
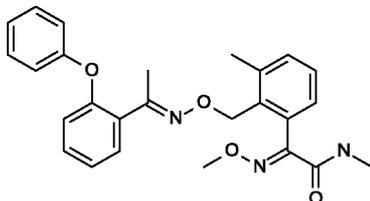
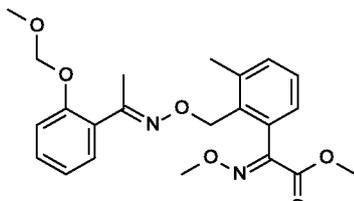
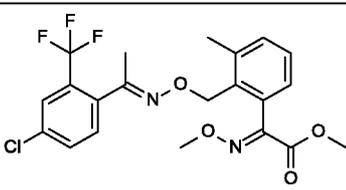
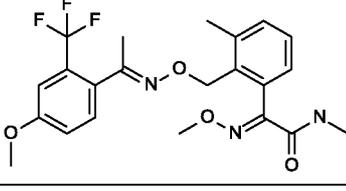
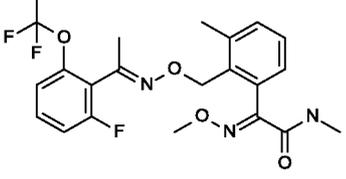
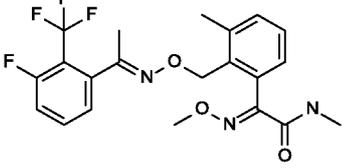
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
274		2.219	491	A
275		2.165	491	A
276		2.219	437	A
277		1.952	398	A
278		2.155	382	A
279		2.347	411	A
280		2.06	399	A
281		2.176	431	A
282		1.99	445.9	A

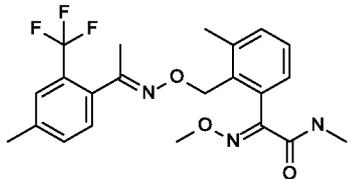
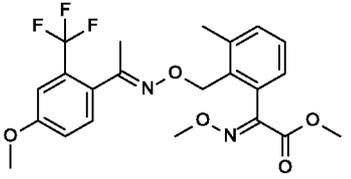
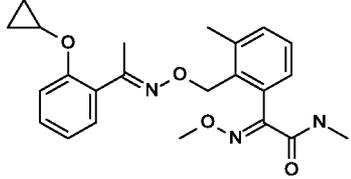
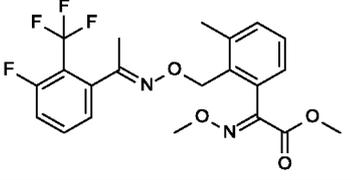
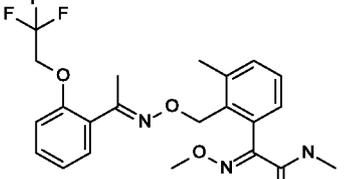
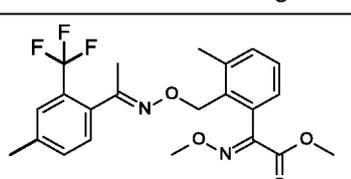
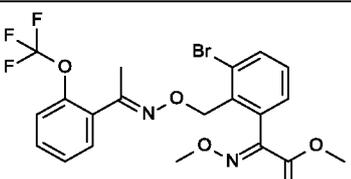
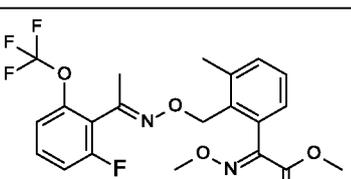
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
283		2.12	407	A
284		2.0	406	A
285		2.16	387	A
286		2.02	396	A
287		2.14	397	A
288		2.02	430	A
289		2.20	457	A
290		2.1	456	A
291		1.95	394	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
292		2.25	395	A
293		2.02	386	A
294		2.05	369	A
295		1.94	384	A
296		2.18	408	A
297		2.20	395	A
298		1.98	404	A
299		2.14	394	A
300		2.22	469	A
301		2.1	468	A

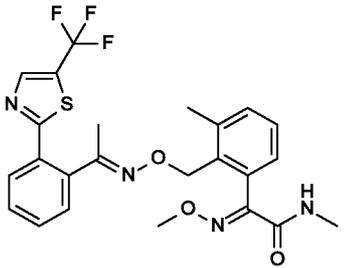
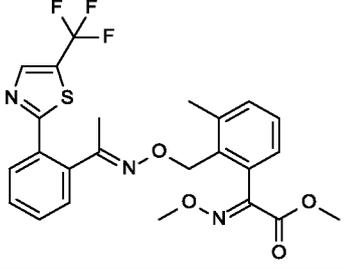
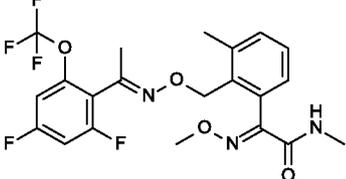
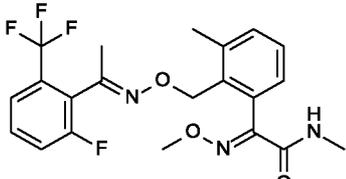
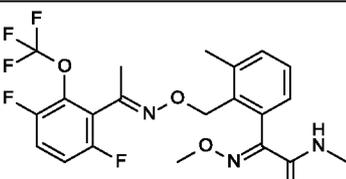
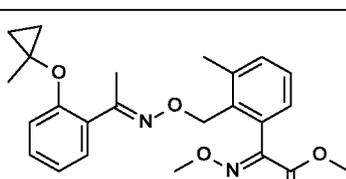
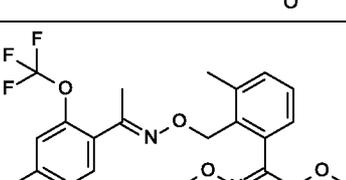
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
302		2.16	419	A
303		2.04	418	A
304		1.416	456.8	A
305		1.95	447	B
306		1.96	465	B
307		1.99	427	B
308		1.64	412	B
309		1.9	413	B
310		1.9	426	B

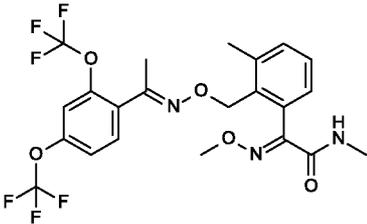
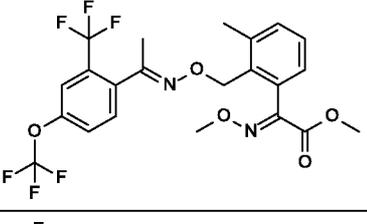
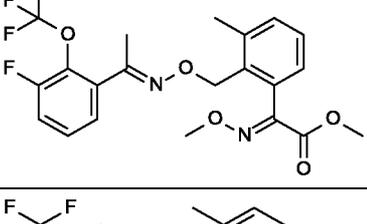
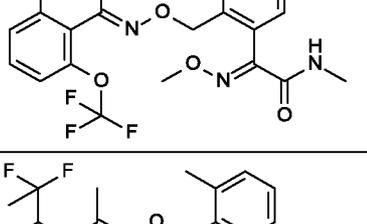
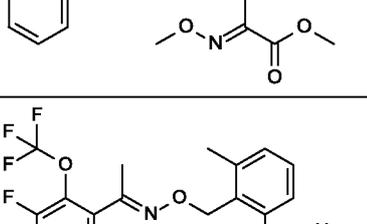
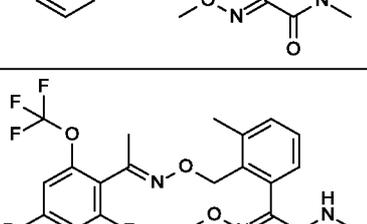
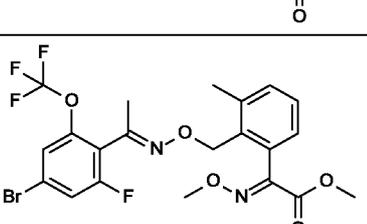
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
311		1.74	413	B
312		1.76	398	B
313		1.88	411	B
314		1.69	414	B
315		1.82	412	B
316		464	1.86	B
317		1.86	399	B
318		1.83	412	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
319		1.93	413	B
320		1.86	453	B
321		1.87	446	B
322		1.8	415	B
323		1.386	456.7	A
324		1.79	452	B
325		1.64	456	B
326		1.77	440	B

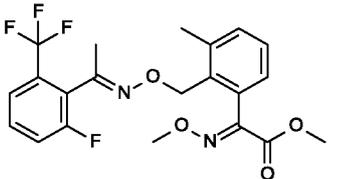
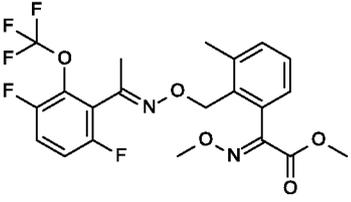
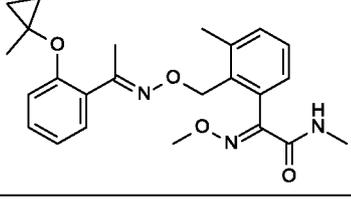
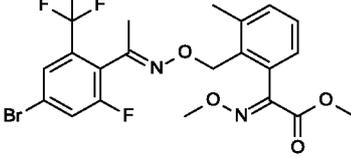
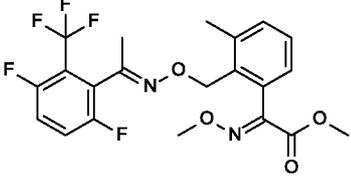
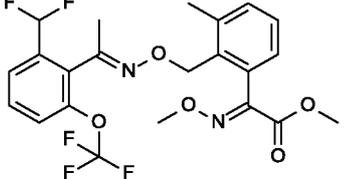
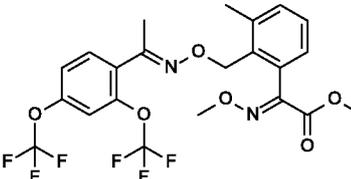
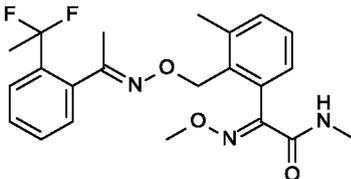
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
327		1.83	436	B
328		1.88	453	B
329		1.78	410	B
330		1.86	441	B
331		1.77	452	B
332		1.93	437	B
333		2.25	503	A
334		1.9	457	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
335		1.53	549	A
336		1.458	548.1	A
337		1.67	468	B
338		2	473	B
339		1.85	426	B
340		1.7	452	B
341		1.65	437	B

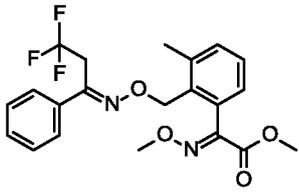
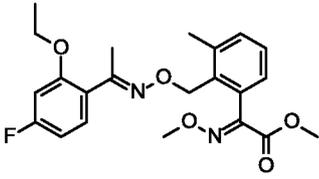
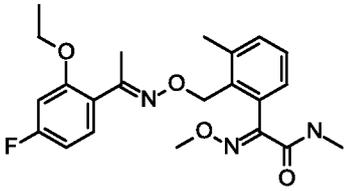
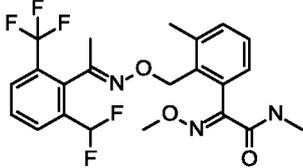
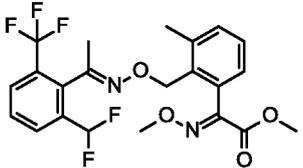
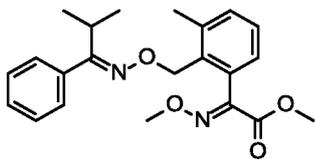
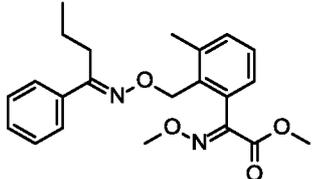
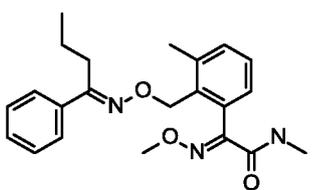
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
342		1.88	505	B
343		1.95	506	B
344		1.68	474	B
345		1.6	440	B
346		1.82	474	B
347		1.92	355	B
348		1.97	453	B

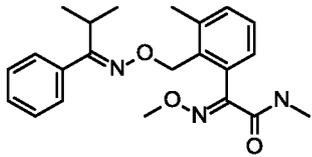
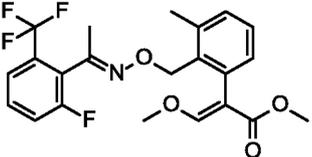
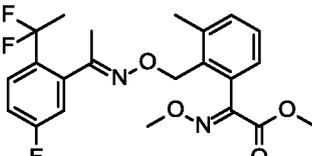
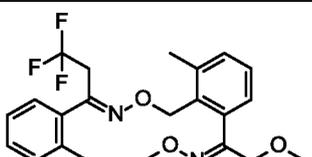
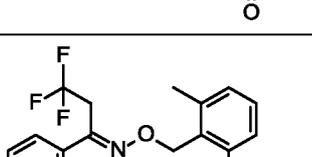
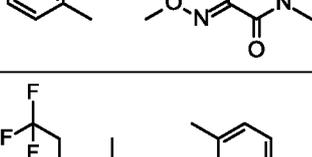
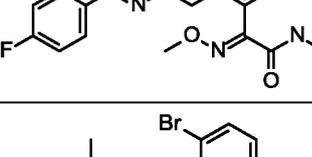
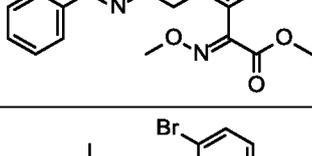
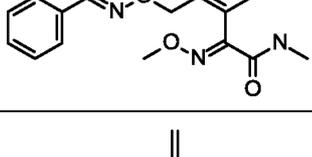
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
349		3.04	522	C
350		1.99	507	B
351		1.92	457	B
352		1.84	488	B
353		1.86	419	B
354		1.82	456	B
355		2.97	535	C
356		3.13	536	C

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
357		1.62	458	B
358		2.93	519	C
359		1.95	459	B
360		1.73	459	B
361		1.76	475	B
362		1.93	455	B
363		1.89	506	B
364		1.74	438	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
365		1.7	441	B
366		1.9	475	B
367		1.84	354	B
368		3.09	520	C
369		1.87	458	B
370		1.94	489	B
371		3.79	523	C
372		1.76	418	B

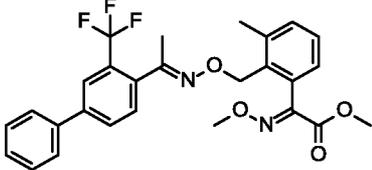
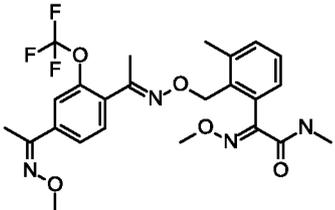
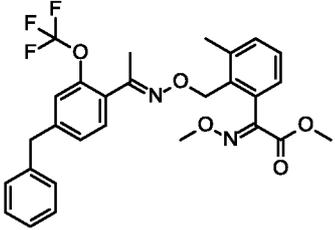
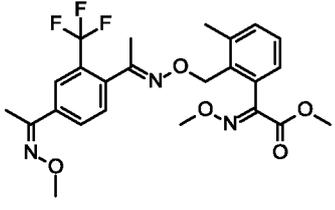
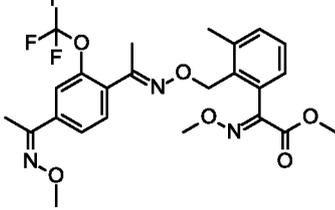
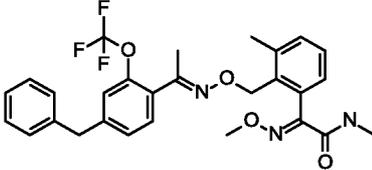
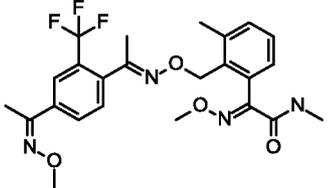
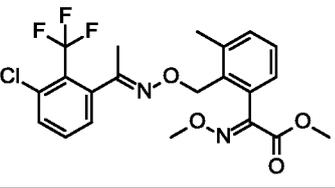
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
373				
374		1.94	427	B
375		1.91	472	B
376		2.07	403	A
377		1.95	402	A
378		1.67	456	B
379		2.2	457	A
380		2.04	422	A

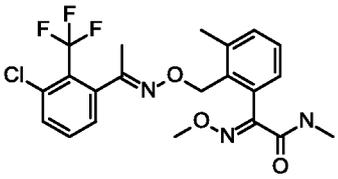
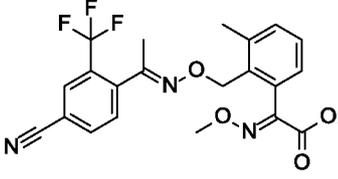
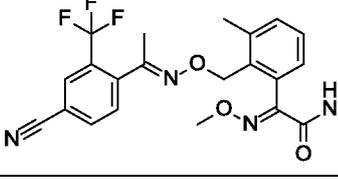
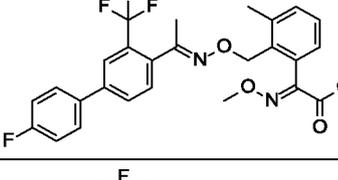
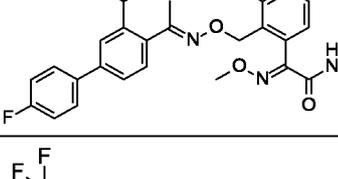
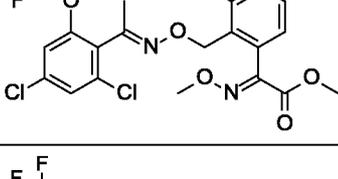
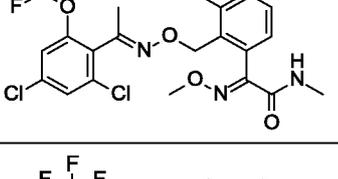
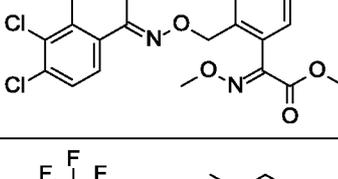
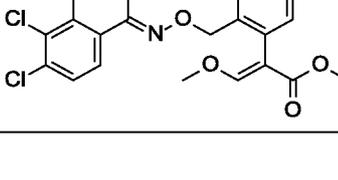
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
381		2.13	423	A
382		2.2	417	A
383		2.07	416	A
384		1.67	472	B
385		1.78	473	B
386		2.24	383	A
387		2.25	383	A
388		2.14	382	A

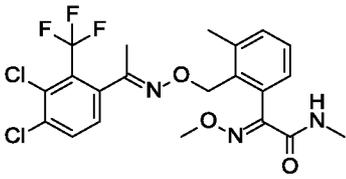
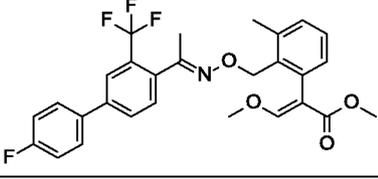
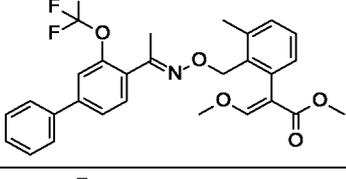
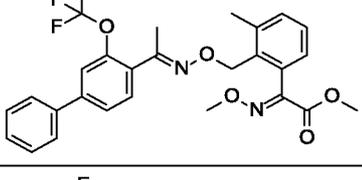
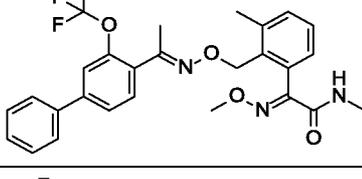
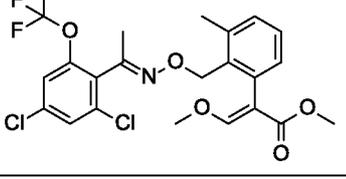
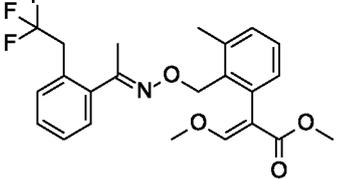
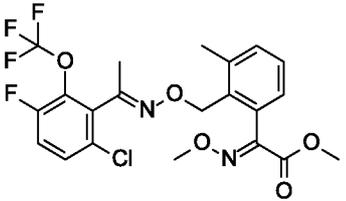
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
389		2.11	382	A
390		2.18	440	A
391		2.15	437	A
392		2.16	437	A
393		2.03	436	A
394		2.08	454	A
395		2.19	421	A
396		2.05	420	A
397		2.23	381	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
398		2.18	367	A
399		2.03	380	A
400		1.99	366	A
401		2.03	396	A
402		2.197	455	A
403		1.25	436	A
404		2.167	473	A
405		2.22	472	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
406		2.12	472	A
407		2.26	512	A
408		2.29	513	A
409		2.21	459	A
410		2.04	458	A
411		2.24	489	A
412		2.13	488	A
413		2.25	498	A

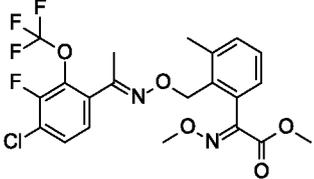
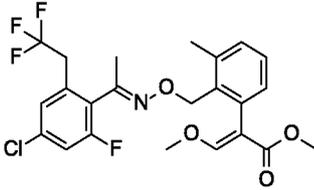
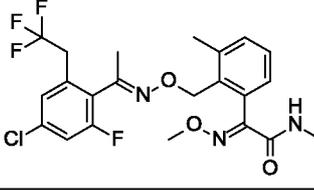
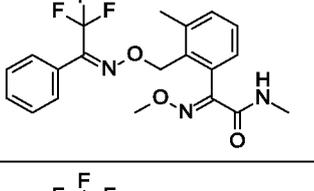
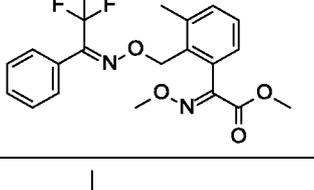
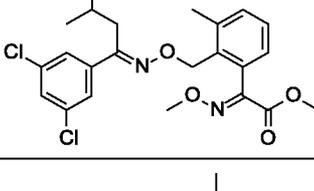
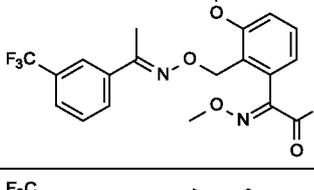
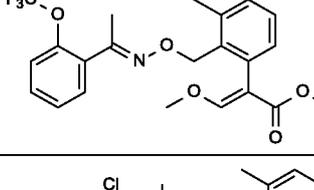
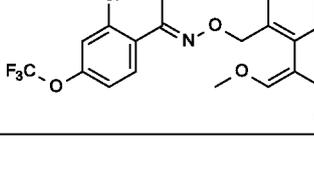
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
414		2.34	499	A
415		2.18	509	A
416		2.27	529	A
417		2.24	494	A
418		2.28	510	A
419		2.106	528	A
420		2.02	493	A
421		2.18	457	A

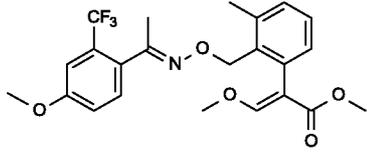
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
422		2.12	456	A
423		2.03	448	A
424		1.898	447	A
425		2.26	517	A
426		2.15	516	A
427		1.86	507	B
428		1.75	506	B
429		2.27	491	A
430		2.3	490	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
431		2.17	490	A
432		2.33	516	A
433		2.4	514	A
434		2.33	515	A
435		2.15	514	A
436		1.86	506	B
437		1.71	436	B
438		1.77	491	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
439		1.82	507	B
440		1.66	490	B
441		1.71	506	B
442		1.77	490	B
443		1.72	489	B
444		1.83	506	B
445		2.23	500	A
446		2.12	436	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
447		1.87	475	B
448		1.75	488	B
449		1.8	490	B
450		1.89	474	B
451		1.78	474	B
452		1.91	490	B
453		1.85	488	B
454		1.83	489	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
455		1.9	491	B
456		1.81	488	B
457		1.72	488	B
458		2.04	408	A
459		2.16	409	A
460		2.64	465	A
461		2.00	438	A
462		2.21	438	A
463		2.31	472	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
464		2.10	452	A

Биологические исследования

Испытания в теплице и тесты с отделенными листьями

Соединение растворяли в смеси ацетона и/или диметилсульфоксида и смачивающего агента/эмульгатора Wettol, который основан на
 5 этоксилированных алкилфенолах, в соотношении (объем) растворитель-эмульгатор 99:1, с получением общего объема 5 мл. Затем добавляли воду до общего объема 100 мл. Затем этот исходный раствор разбавляли описанной
 10 смесью растворитель-эмульгатор-вода до конечной концентрации, указанной в таблице ниже.

Пример использования 1. Лечебная борьба с ржавчиной сои на соевых бобах, которая вызвана *Phakopsora pachyrhizi* (РНАКРА К4)

Листья проростков сои в горшках инокулировали спорами *Phakopsora pachyrhizi*. Используемый штамм содержит аминокислотную замену F129L в
 15 митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам. Для обеспечения успеха искусственной инокуляции растения переносили во влажную камеру с относительной влажностью приблизительно 95% и при 20-24 °C в течение 24 ч. На следующий день растения
 20 культивировали в течение 3 дней в теплице при температуре от 23 до 27 °C и относительной влажности 60 и 80 %. Затем растения опрыскивали до стекания ранее описанным раствором для опрыскивания, содержащим концентрацию действующего вещества или их смесь, как описано ниже. Растениям давали
 25 высохнуть на воздухе. Затем исследуемые растения культивировали в течение до 14 дней в теплице при температуре от 23 до 27 °C и относительной влажности 60 и 80 %. Степень поражения листьев грибами оценивали визуально как % площади пораженных листьев, уровень заболеваемости необработанного контроля обычно превышал 85 %.

Пример использования 2. Профилактическая борьба с ржавчиной сои на соевых бобах, которая вызвана *Phakopsora pachyrhizi* (РНАКРА Р2)

Листья проростков сои в горшках опрыскивали до стекания ранее описанным раствором для опрыскивания, содержащим концентрацию активного ингредиента или их смесь, как описано ниже. Растениям давали высохнуть на воздухе. Исследуемые растения культивировали в течение 2 суток в теплице при температуре 23-27 °С и относительной влажности 60 и 80 %. Затем растения инокулировали спорами *Phakopsora pachyrhizi*. Используемый штамм содержит аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам. Для обеспечения успеха искусственной инокуляции растения переносили во влажную камеру с относительной влажностью приблизительно 95 % и при 20-24 °С в течение 24 ч. Исследуемые растения культивировали в течение до 14 дней в теплице при температуре от 23 до 27 °С и относительной влажности 60 и 80 %. Степень поражения листьев грибами оценивали визуально как % площади пораженных листьев, уровень заболеваемости необработанного контроля обычно превышал 85 %.

Пример использования 3. Профилактическая борьба с ржавчиной сои на соевых бобах, которая вызвана *Phakopsora pachyrhizi* (РНАКРА Р6)

Листья проростков сои в горшках опрыскивали до стекания ранее описанным раствором для опрыскивания, содержащим концентрацию активного ингредиента, как описано ниже. Растениям давали высохнуть на воздухе. Исследуемые растения выращивали в течение шести дней в теплице при температуре 23-27 °С и относительной влажности воздуха 60 и 80 %. Затем растения инокулировали спорами *Phakopsora pachyrhizi*. Используемый штамм содержит аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам. Для обеспечения успеха искусственной инокуляции растения переносили во влажную камеру с относительной влажностью приблизительно 95 % и 23-27 °С в течение 24 ч. Исследуемые растения выращивали в течение до 14 дней в теплице при температуре от 23 до 27 °С и относительной влажности 60 и 80 %. Степень поражения листьев грибами оценивали визуально как % площади пораженных листьев, уровень заболеваемости необработанного контроля обычно превышал 85 %.

Пример использования 4. Профилактическая борьба с ржавчиной сои на отделенных листьях сои, которая вызвана *Phakopsora pachyrhizi* (РНАКРА P1 DL)

Листья проростков сои в горшках опрыскивали до стекания ранее
5 описанным раствором для опрыскивания, содержащим концентрацию активного ингредиента, как описано ниже. Растения оставляли для сушки в камере теплицы при 20 °С и при 14-часовой освещенности в течение ночи. На следующий день листья собирали и помещали на чашки с водным агаром. Затем листья инокулировали спорами *Phakopsora pachyrhizi*. Были использованы два разных
10 изолята:

один чувствителен к Qo ингибиторам (дикого типа); и один, который содержит аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам (F129L). Инокулированные листья инкубировали в течение 16-24 ч при высокой температуре в темной
15 пылевой камере с последующей инкубацией в течение 2-3 недель в инкубаторе при 20 °С и 12 ч свет/сутки. Степень поражения грибами листьев оценивали визуально как % площади пораженных листьев.

Тесты на микротитрационных планшетах

Активные соединения были приготовлены отдельно в виде маточного
20 раствора с концентрацией 10 000 м.д. в диметилсульфоксиде. Исходные растворы смешивали в соответствии с соотношением, пипетировали на микротитрационный планшет (МТР) и разбавляли водой до указанных концентраций.

После добавления соответствующей суспензии спор, как указано в
25 различных примерах использования ниже, планшеты помещали в камеру, насыщенную водяным паром, при температуре 18°С. Используя абсорбционный фотометр, МТР измеряли при 405 нм через 7 дней после инокуляции. Измеренные параметры сравнивали с ростом контрольного варианта, не содержащего активного соединения (100%), и контрольным значением, не
30 содержащим грибов, для определения относительного роста % патогенов в соответствующих активных соединениях.

Пример использования 5. Активность против *Pyricularia oryzae*, которые вызывают пирикулярриоз риса (PYRIOR)

Использовали суспензию спор *Pyricularia oryzae* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

5 Пример использования 6. Активность против *Septoria tritici*, которые вызывают пятнистость листьев на пшенице (SEPTTR)

Использовали суспензию спор *Septoria tritici* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

10 Пример использования 7. Активность против *Colletotrichum orbiculare*, которые вызывают антракноз (COLLLA)

Использовали суспензию спор *Colletotrichum orbiculare* в водном 2% растворе солода.

15 Пример использования 8. Активность против *Leptosphaeria nodorum*, которые вызывают пятна на листьях пшеницы (LEPTNO)

Использовали суспензию спор *Leptosphaeria nodorum* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

Пример использования 9. Активность против *Alternaria solani*, которые вызывают альтернариоз (ALTESO, дикого типа и F129L)

20 Использовали две разные суспензии спор *Alternaria solani* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB: чувствительный изолят дикого типа и устойчивый к Qo-ингибитору изолят, содержащий аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам (F129L).

25 Пример использования 10. Активность против *Pyrenophora teres*, которые вызывают сетчатую пятнистость на ячмене (PYRNTE, дикого типа и F129L)

30 Использовали две разные суспензии спор *Pyrenophora teres* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB: чувствительный изолят дикого типа и устойчивый к Qo-ингибитору изолят, содержащий аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам (F129L).

Пример использования 11. Активность против *Cercospora sojina*, которые вызывают селенофомозную пятнистость сои (CERCSO)

Затем добавляли суспензию спор *Cercospora sojina* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

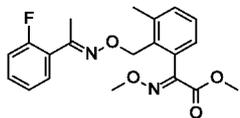
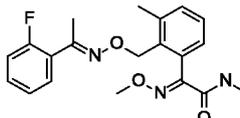
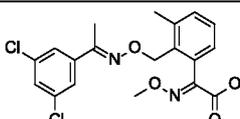
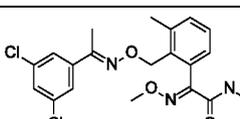
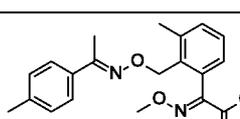
5 Пример использования 12. Активность против *Microdochium nivale*, которые вызывают тифулёз (MONGNI)

Использовали суспензию спор *Microdochium nivale* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

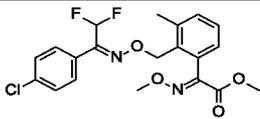
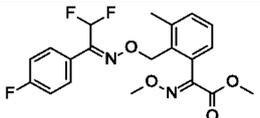
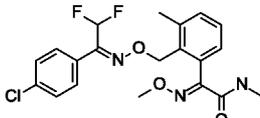
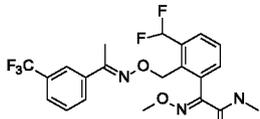
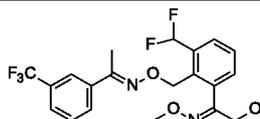
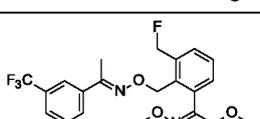
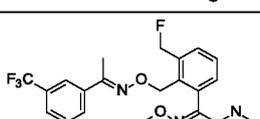
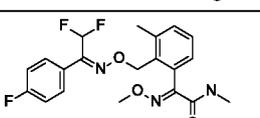
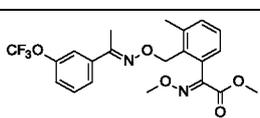
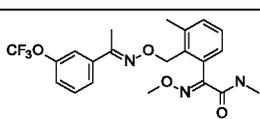
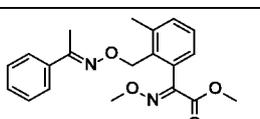
10 Результаты вышеуказанных примеров использования приведены в следующих Таблицах.

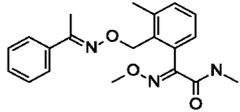
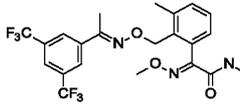
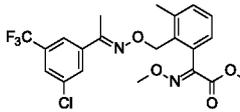
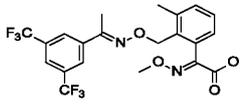
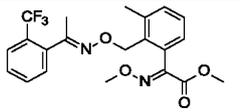
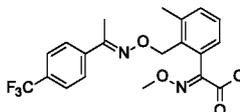
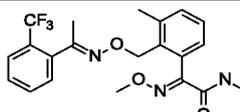
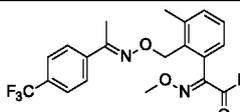
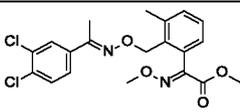
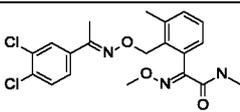
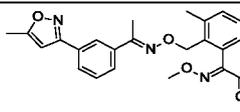
Результаты испытаний в Таблицах 1 и С1-С4 ниже приведены для борьбы с фитопатогенными грибами, содержащими аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

15 Таблица 1:

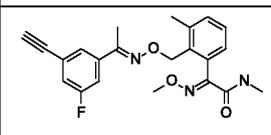
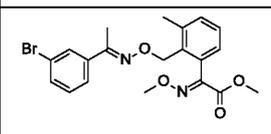
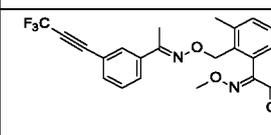
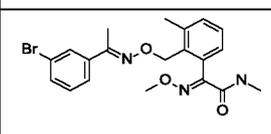
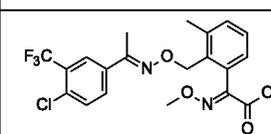
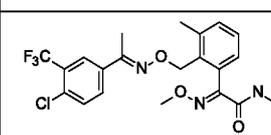
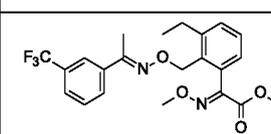
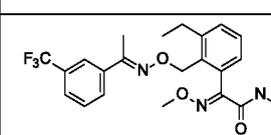
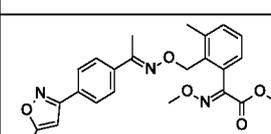
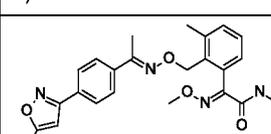
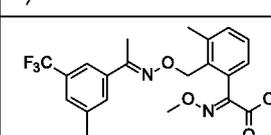
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
1		80	27	90	56
2		5	0	26	1
3		30	3	40	6
4		2	0	13	1
5		28	1	50	4

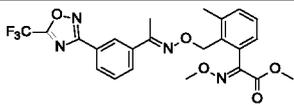
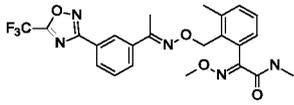
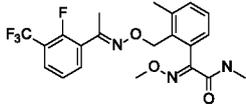
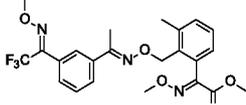
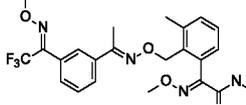
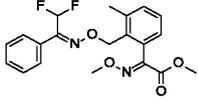
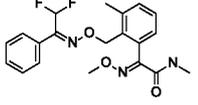
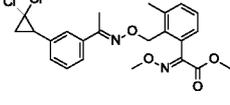
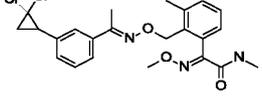
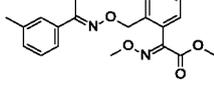
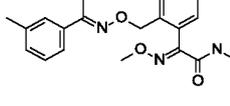
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
6		1	0	19	1
8		4	0	5	0
9		35	23	41	4
10		22	2	45	3
11		23	1	20	0
12		25	1	37	9
13		28	0	25	0
14		6	0	11	1
15		4	0	24	1
17		70	50	63	57
19		87	0	87	1

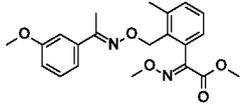
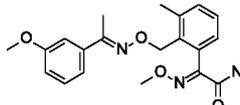
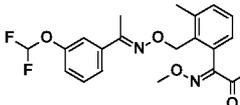
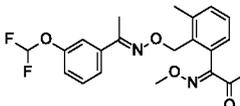
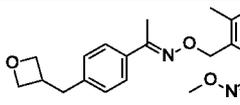
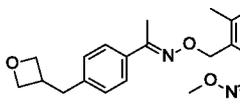
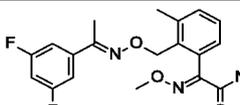
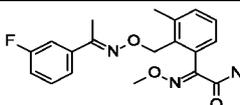
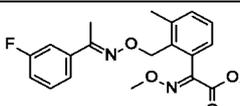
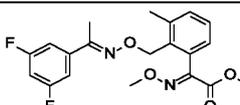
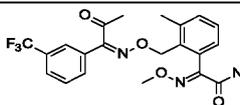
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
20		73	29	97	18
21		100	77	97	88
22		100	90	100	93
23		12	1	20	1
24		36	60	4	28
25		16	3	50	2
26		12	0	19	1
27		5	0	32	0
28			0		0
29			0		0
30		53	1	77	2

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
31		0	0	4	0
32		80	50	73	43
33		50	33	60	75
34		100	90	90	83
36		100	42	100	43
37		40	3	40	2
38		37	4	47	1
39		30	4	15	2
40		40	18	63	22
41		15	9	36	14
42		60	23	60	20

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
43		100	100	97	87
44		77	17	77	21
46		63	50	90	57
47		13	0	12	0
48		100	80	100	67
49		60	18	60	7
50		2	1	6	0
51		28	2	15	0
52		63	28	90	43
53		63	17	100	47
54		0	1	20	0

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
55		3	1	13	5
56		43	24	67	19
57		25	8	43	15
58		2	0	4	0
59		67	20	63	11
60		23	1	53	2
61		70	15	90	18
62		43	0	60	3
63		90	77	93	77
64		87	73	80	43
65		93	77	100	87

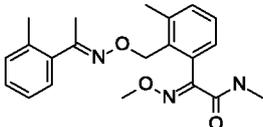
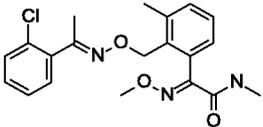
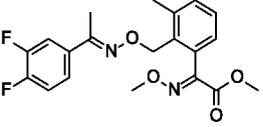
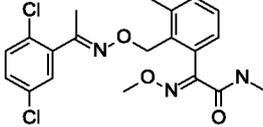
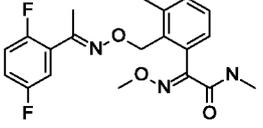
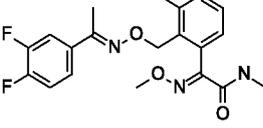
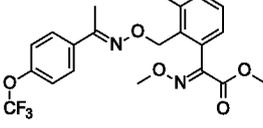
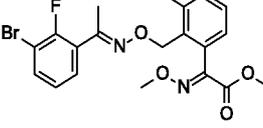
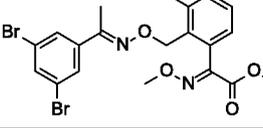
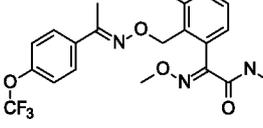
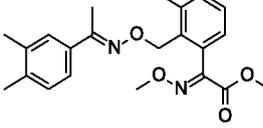
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
66		100	70	93	87
67		67	2	80	30
69		2	0	13	0
70		30	0	10	1
71		2	0	6	0
72		100	87	93	80
73		0		19	
74		27	6	16	3
75		8	0	13	1
76		30	3	9	0
77		67	4	40	3

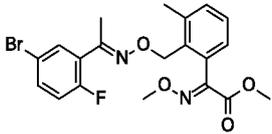
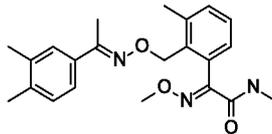
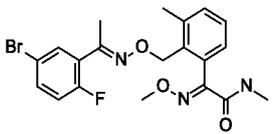
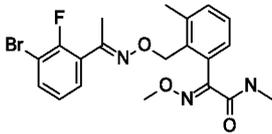
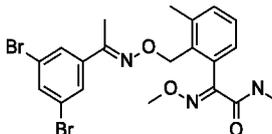
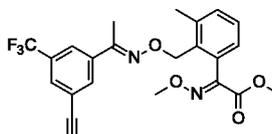
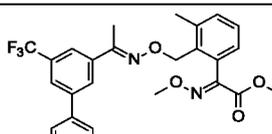
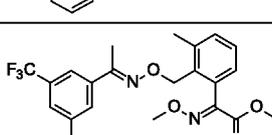
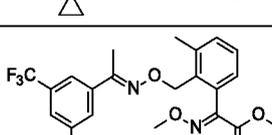
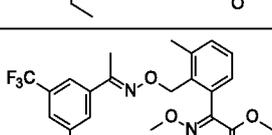
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
78		40	1	30	1
79		21	2	44	4
80		50	10	30	3
81		6	0	2	0
82		87	57		
83		97	73		
84		0	0	0	0
85		1	0	0	0
86		12	3	23	3
87		8	0	7	0
93		83	32	43	37

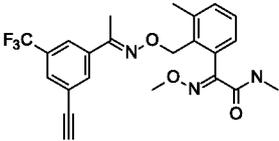
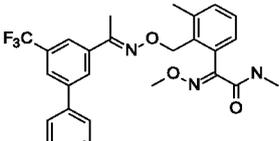
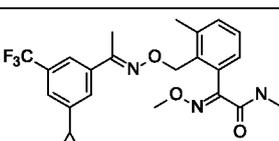
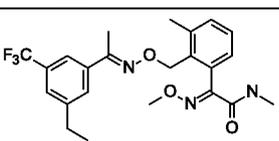
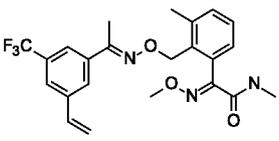
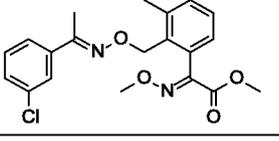
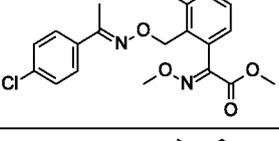
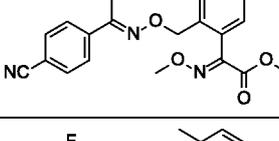
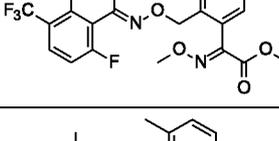
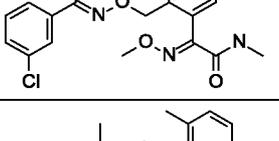
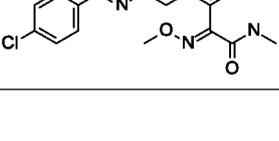
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
94		22	5	35	2
95		11	0	33	4
96		6	1	3	0
97		4	1	1	0
98		3	0	1	0
99		43	12	87	33
100		18	0	25	4
101		70	37	60	17
102		60	11	90	43
103		40	3	35	4
104		22	15	19	11

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
105		18	1	39	13
106		5	1	32	9
107		1	0	15	1
108		1	0	1	0
109		8	1	12	0
110		20	3	30	1
111		28	8	46	10
112		13	3	30	9
113		25	26	41	25
114		38	5	52	15
115		83	63	92	75

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
116		85	57	85	67
117		85	10	88	12
118		10	0	32	0
119		93	63	92	63
120		43	4	90	8
121		100	98	98	92
122		100	73	93	90
123		100	82	90	78
124		98	87	92	75
125		72	9	90	44
126		87	34	95	70

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
127		90	44	93	62
128		32	2	77	2
129		28	1	24	2
130		20	1	40	1
131		0	0	2	0
132		1	0	6	0
133		1	0	2	0
134		37	10	22	7
135		15	1	16	2
136		1	0	3	2
137		19	2	50	5

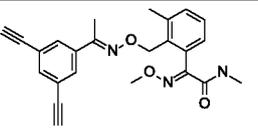
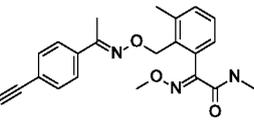
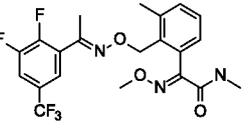
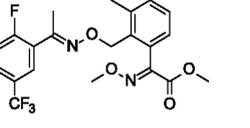
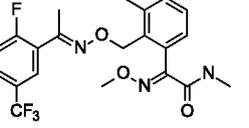
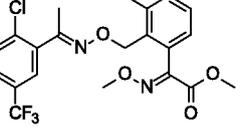
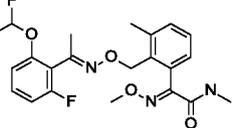
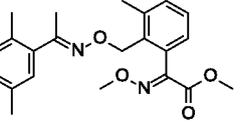
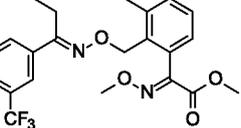
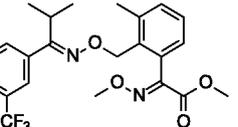
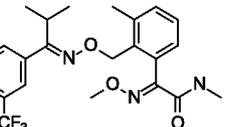
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
138		47	2	35	1
139		47	2	72	24
140		8	0	13	4
141		2	0	2	0
142		19	5	26	5
143		4	0	15	0
144		87	80	92	90
145		28	8	37	16
146		73	12	77	48
147		73	18	95	18

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
148		9	2	13	7
149		83	45	87	31
150		56	8	70	29
151		37	3	53	6
152		24	1	38	7
153		12	3	22	1
154		30	13	63	9
155		97	30	93	20
156		27	0	47	3
157		1	0	1	0
158		0	0	2	0

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
159		28	2	28	1
160		100	97	87	90
161		100	100	100	90
162		0	0	1	0
163		20	1	47	9
164		5	0	27	0
165		0	0	17	0
166		100	83	90	43
167		2	0	9	0
168		2	0	5	0
169		77	0	77	0

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
170		9	0	4	0
171		100	100	80	50
172		35	1	83	12
173		100	53	97	17
174		100	100	80	70
175		100	97	100	93
176		100	100	100	90
177		100	21	87	47
178		6	0	2	0
179		100	47	90	28
180		40	7	5	0

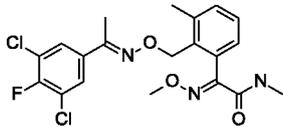
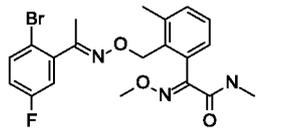
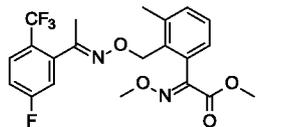
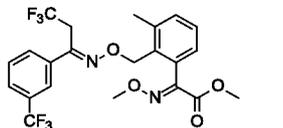
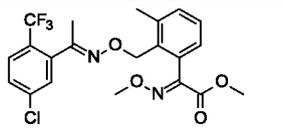
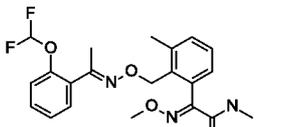
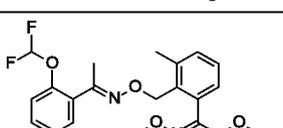
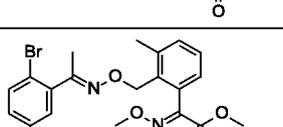
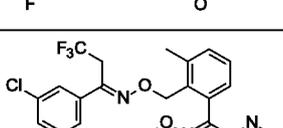
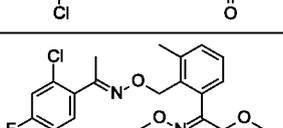
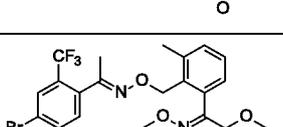
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
181		22	11	33	5
182		6	0	13	0
183		16	0	38	2
184		42	4	16	1
185		100	67	90	77
186		1	0	2	0
187		100	100	90	90
188		1	0	11	0
189		82	28	97	37
190		20	0	45	3
191		77	2	83	22

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
193		15	0	14	0
196		1	0	11	5
197		0	0	2	0
198		4	1	0	0
199		0	0	0	0
200		93	73	100	77
202		90	22	100	47
203		87	32	93	32
204		50	4	80	5
206		100	67	100	90
207		40	11	83	5

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
211		100	43	100	77
213		50	3	40	11
214		14	0	28	4
215		87	37	87	33
216		77	13	80	29
217		97	53	93	100
218		100	87	100	100
219		60	8	87	43
220		90	30	100	77
221		100	63	100	100
222		100	57	100	93

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
223		4	0	28	0
224		97	100	100	100
225		83	27	100	97
226		28	3	57	7
227		100	47	100	57
228		5	0	22	2
229		27	2	77	6
230		22	1	73	4
231		0	0	2	0
232		100	73	100	83
233		100	57	87	27

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
234		53	18	53	15
235		100	73	87	77
236		97	77	97	100
238		100	53	100	77
240		70	8	73	3
241		3	0	33	12
242		87	10	87	20
243		4	0	37	1
244		14	0	15	2
245		28	8	13	2
246		40	15	77	7

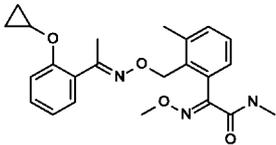
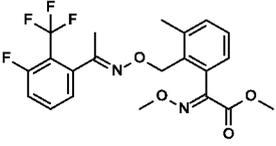
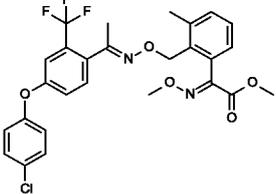
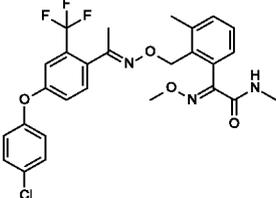
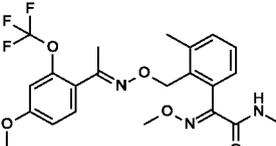
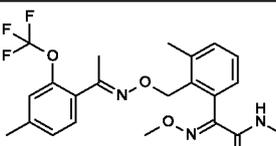
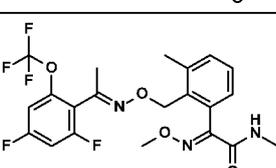
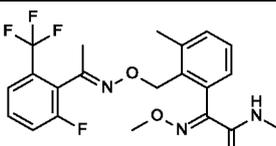
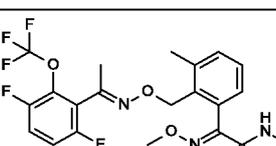
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
247		16	2	33	8
248		33	2	30	2
249		87	37	90	43
250		90	90	90	80
251		80	80	80	80
252		50	3	87	32
253		100	87	100	57
254		100	77	100	100
255		97	83	100	87
256		50	18	70	20
257		93	35	100	57

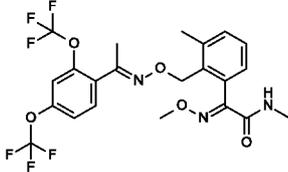
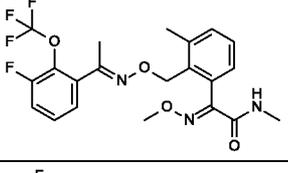
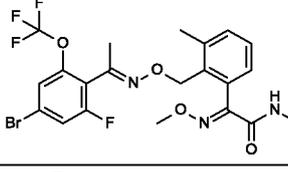
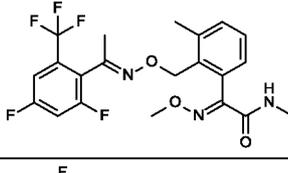
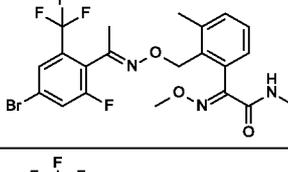
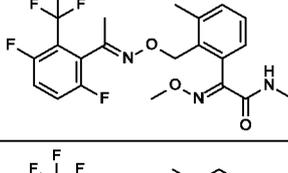
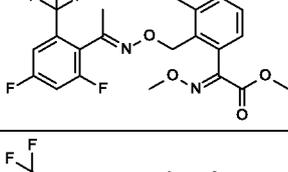
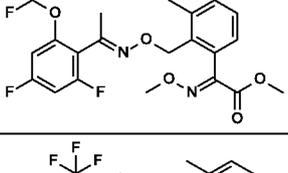
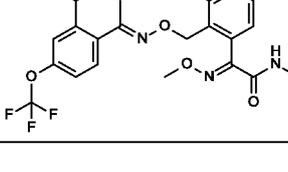
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
258		32	7	73	8
259		80	17	93	40
260		22	0	22	0
261		70	9	87	32
262		63	1	47	4
263		80	15	73	22
266		67	18	90	43
267		2	0	10	4
268		63	6	60	17
269		5	0	18	0
270		3	0	0	1

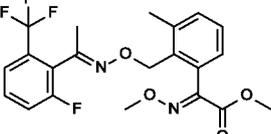
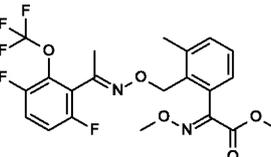
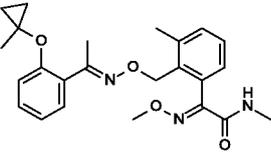
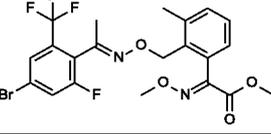
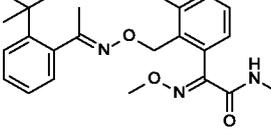
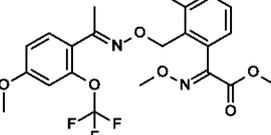
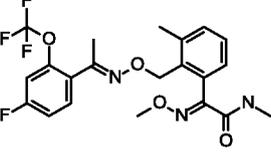
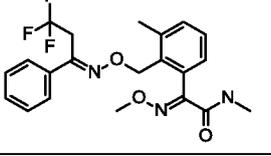
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
271		5	1		
272		60	8		
273		60	3		
277		100	60	100	100
278		90	60	90	93
282			15		18
283		83	30	87	22
284		63	44	62	34
285		87	50	90	35
286		67	15	97	27

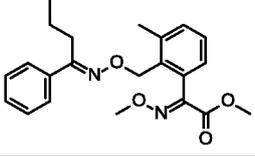
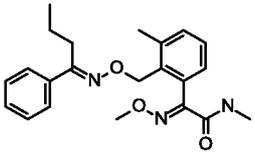
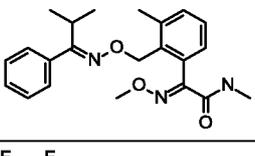
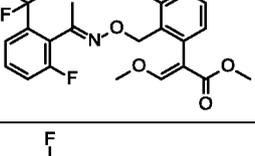
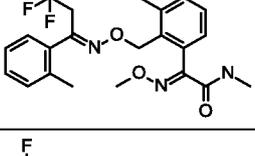
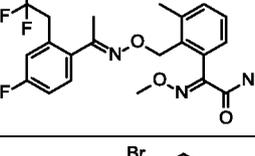
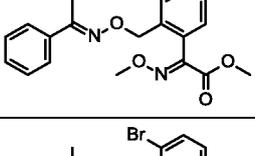
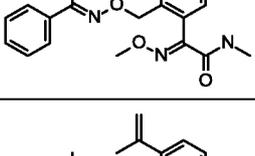
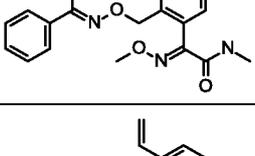
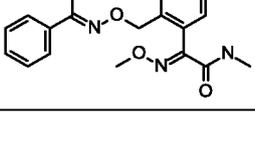
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
288		87	30	97	20
290		92	14	83	21
294		1	1	2	0
295		2	0	11	0
296		100	40	100	83
297		90	37	87	37
298		63	7	97	37
299		53	13	53	22
302		47	4	47	3
303		2	0	12	0

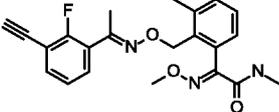
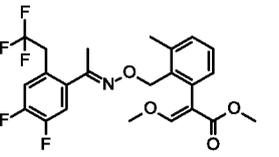
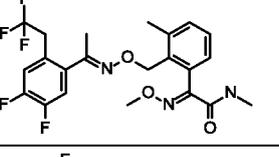
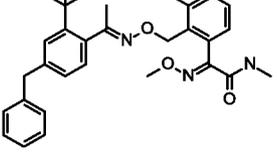
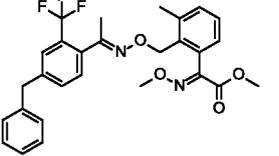
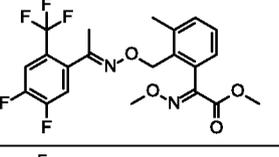
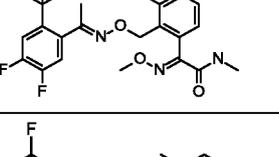
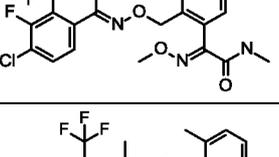
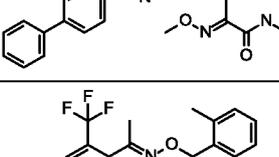
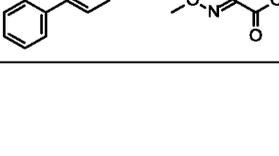
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
304		53	28	100	37
312		100	53		
314		100	40		
315		100	60		
321		100	40		
324		2	1	12	0
325		24	4	22	1
326		25	0	30	1
327		23	3	48	4
328		33	8	23	5

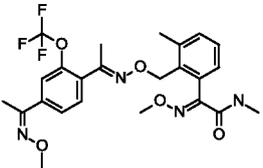
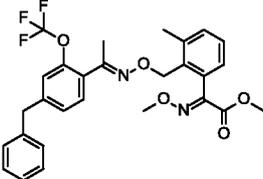
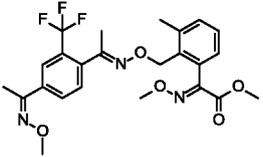
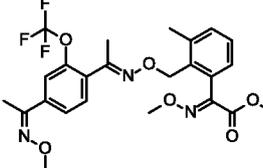
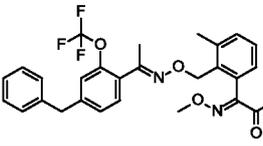
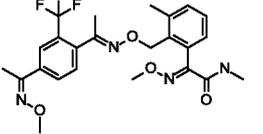
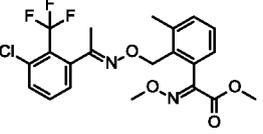
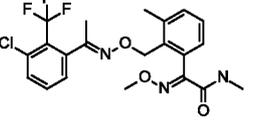
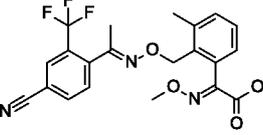
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
329		100	53	100	73
330		83	24	93	17
335		77	53	80	25
336		63	20	50	17
337		9	0	13	1
340		23	4	42	7
344		6	0	16	0
345		22	1	32	1
346		4	0	5	0

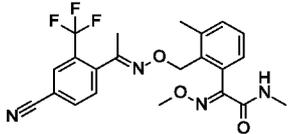
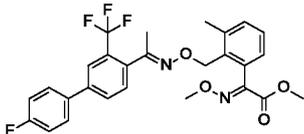
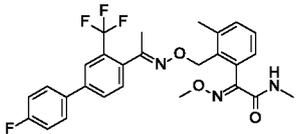
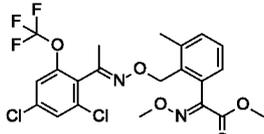
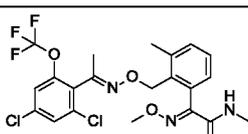
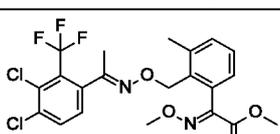
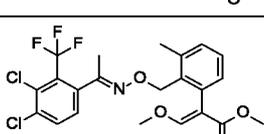
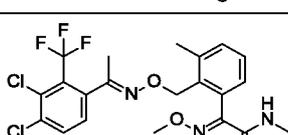
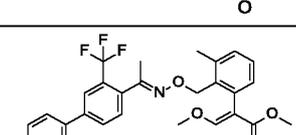
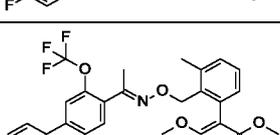
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
349		97	50	97	35
354		17	2	21	4
355		34	7	48	4
357		13	1	18	0
358		77	17	83	18
359		100	37	100	43
360		53	9	80	5
361		80	18	88	31
363		29	1	25	2

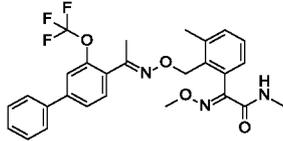
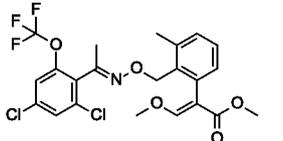
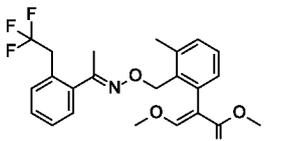
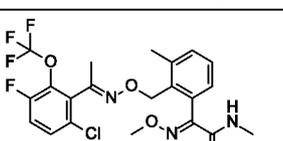
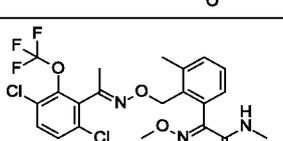
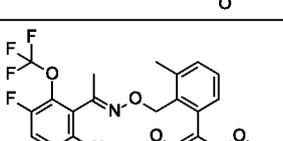
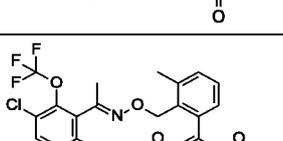
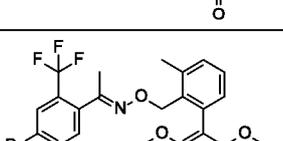
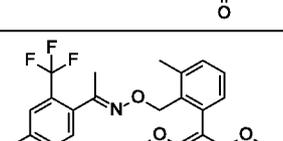
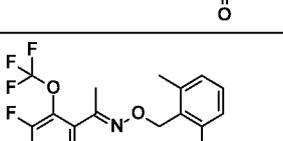
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
365		77	15	97	43
366		53	13	83	12
367		63	9	93	30
368		83	47	90	73
372		85	26	85	16
373		77	27	100	38
375		47	8	40	6
378		18	1	17	1
380		53	5	60	12

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
387		60	30	80	47
388		1	0	3	0
389		28	4	43	3
390		22	0	18	2
393		93	55	93	42
394		9	3	12	2
395		43	4	67	18
396		3	0	4	0
399		67	8	90	15
400		2	0	8	0

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
401		17	5	32	4
405		97	27	70	27
406		97	30	67	23
407		12	6	17	4
408		30	12	33	13
409		77	40	83	73
410		9	0	35	1
412		47	6	40	6
413		40	15	33	15
414		53	9	53	15

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
415		47	5	67	11
416		57	27	67	25
417		35	18	63	22
418		70	33	73	57
419		40	18	60	12
420		8	0	12	1
421		100	33	87	57
422		30	0	32	2
423		100	57	93	53

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
424		100	27	97	50
425		27	28	53	40
426		7	1	27	10
427		100	90	60	47
428		70	11	83	20
429		83	50	67	43
430		22	6	37	17
431		32	7	40	12
432		12	0	13	3
433		83	67	80	57

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
435		93	57	87	60
436		70	15	73	27
437		2	0	8	0
440		93	23	73	23
441		100	43	97	50
442		100	93	80	77
444		100	47	83	53
445		15	1	30	2
446		2	0	6	0
447		7	0	33	1

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
449		33	10	57	9
450		3	1	4	1
451		1	0	2	0
452		60	6	70	14
458		93	57	83	50
461		26	2	52	6
462		37	6	55	10
463		6	0	3	0
464		1	0	8	0

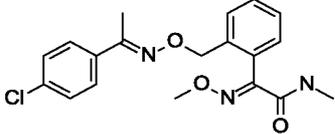
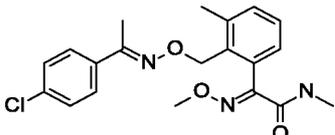
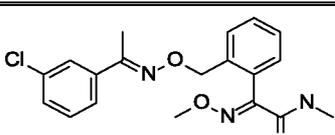
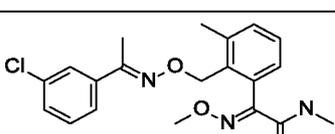
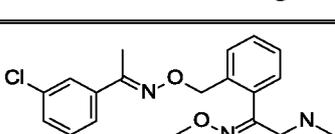
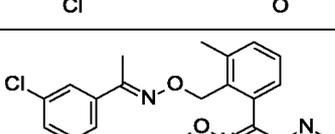
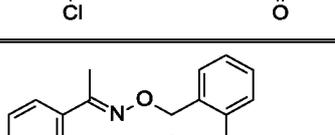
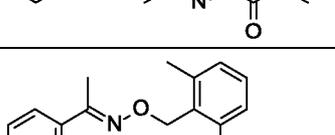
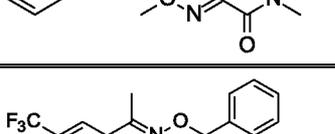
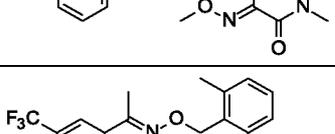
Сравнительные испытания

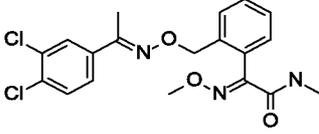
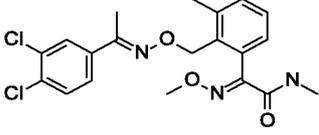
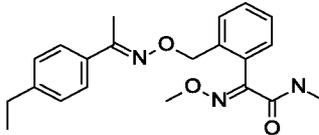
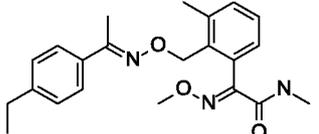
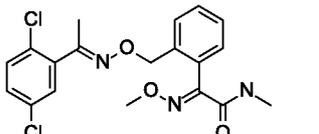
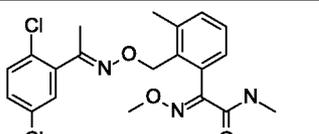
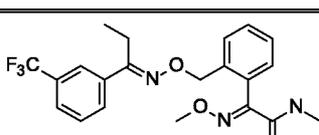
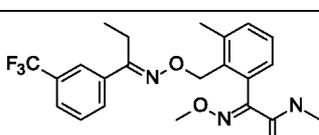
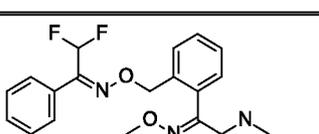
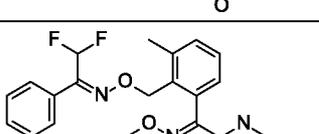
Таблица С1:

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)			
		Р2 at 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Трифлуксистербин как сравнительный пример		71	17	79	33
Прим. 9		35	23	41	4

Таблица С2:

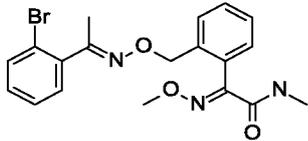
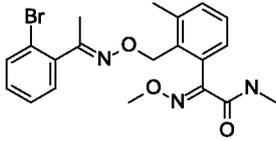
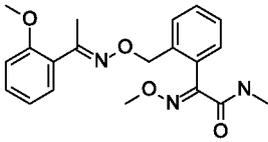
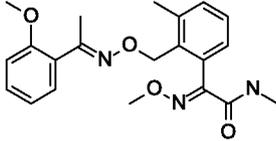
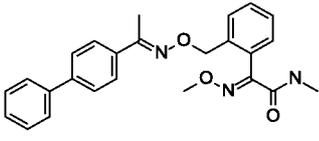
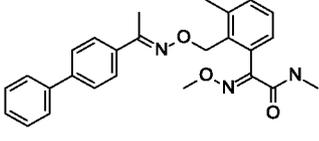
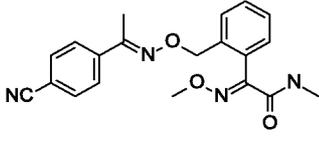
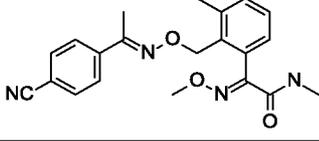
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Сравнительный пример		6	30
Прим. 231		0	2
Сравнительный пример		27	70
Прим. 58		0	4
Сравнительный пример		100	100
Прим. 6		0	23

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Сравнительный пример		40	80
Прим. 158		1	4
Сравнительный пример		43	80
Прим. 157		0	2
Сравнительный пример		100	97
Прим. 4		2	17
Сравнительный пример		87	100
Прим. 31		0	12
Сравнительный пример		12	38
Прим. 8		1	13

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Сравнительный пример		43	77
Прим. 41		4	35
Сравнительный пример		35	83
Прим. 165		0	27
Сравнительный пример		87	97
Прим. 130		33	67
Сравнительный пример		60	70
Прим. 188		2	30
Сравнительный пример		43	90
Прим. 73		1	37

		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
Соединение	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Необработанный		100	99

Таблица С3:

		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
Соединение	Структура	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		23	28
Прим. 120		6	15
Сравнительный пример		87	80
Прим. 126		32	60
Сравнительный пример		37	28
Прим. 113		17	6
Сравнительный пример		37	63
Прим. 159		0	0

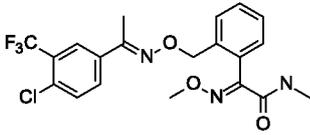
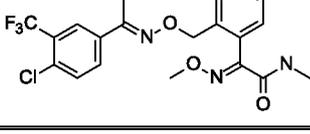
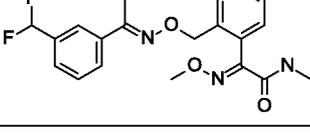
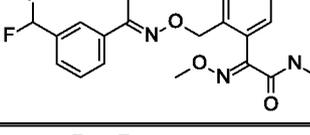
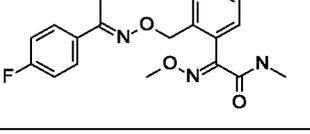
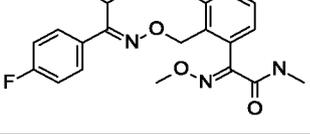
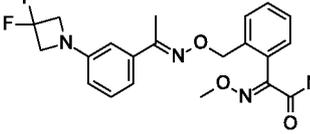
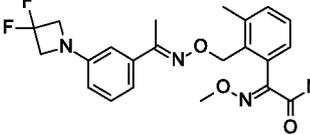
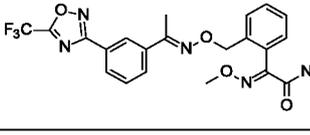
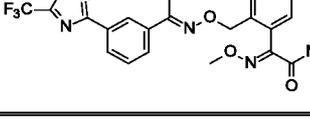
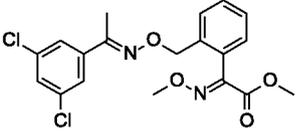
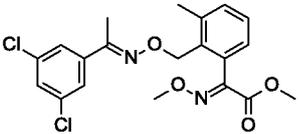
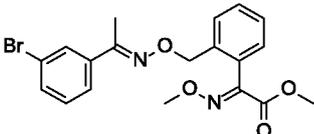
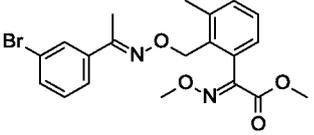
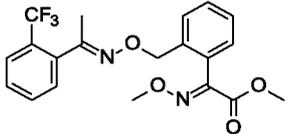
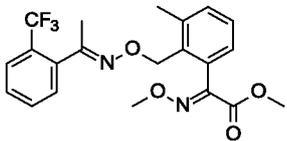
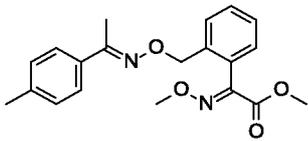
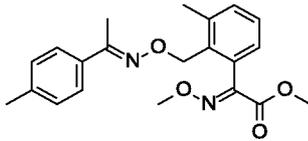
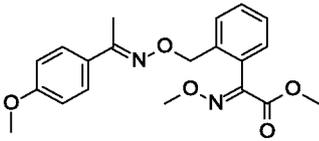
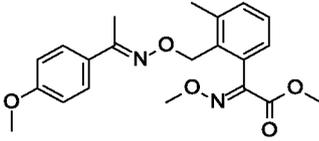
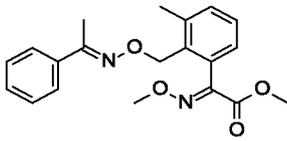
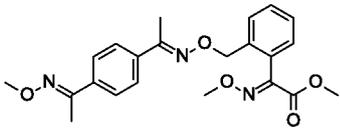
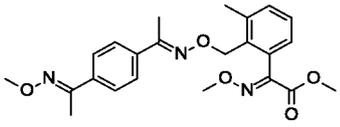
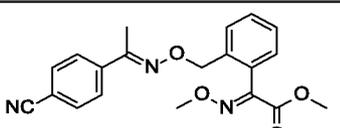
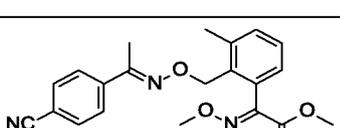
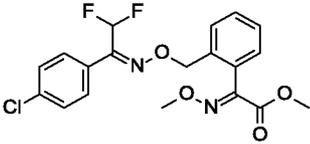
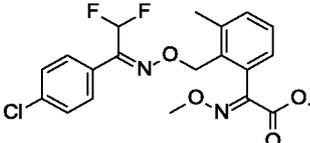
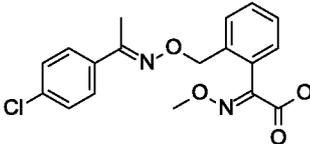
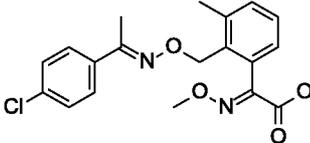
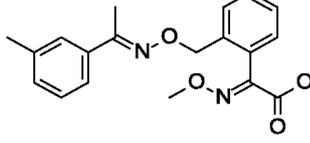
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		11	4
Прим. 60		0	0
Сравнительный пример		16	35
Прим. 12		3	9
Сравнительный пример		15	15
Прим. 27		0	0
Сравнительный пример		70	53
Прим. 282		15	18
Сравнительный пример		23	32
Прим. 205		1	1
Необработанный		100	87

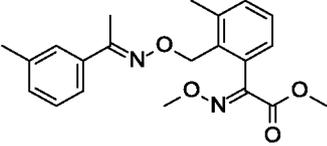
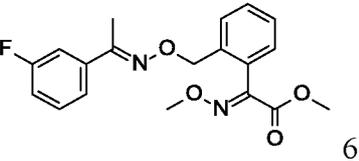
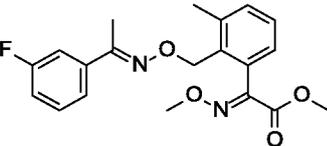
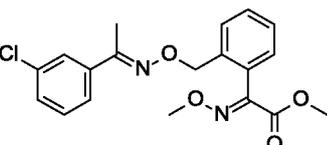
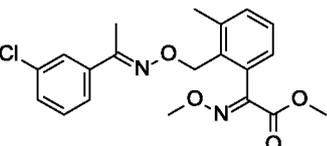
Таблица С4:

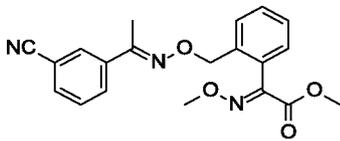
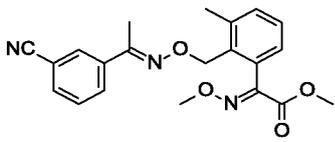
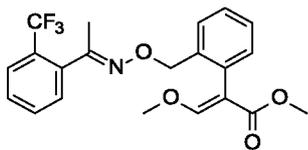
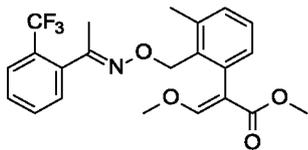
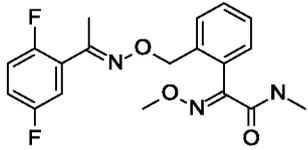
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		27	17
Прим. 3		2	1
Сравнительный пример		80	87
Прим. 56		32	15
Сравнительный пример		87	90

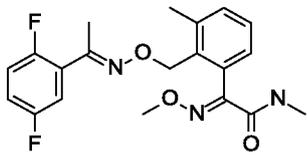
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 36		47	57
Сравнительный пример		25	10
Прим. 5		1	4
Сравнительный пример		67	33
Прим. 216		20	15

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 30		2	1
Сравнительный пример		57	60
Прим. 181		12	5
Сравнительный пример		87	53
Прим. 155		23	18

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		100	90
Прим. 28		30	18
Сравнительный пример		63	43
Прим. 154		25	17
Сравнительный пример		93	83

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 76		1	0
Сравнительный пример		90	80
Прим. 86		6	7
Сравнительный пример		73	70
Прим. 153		5	1

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		80	43
Прим. 104		37	28
Сравнительный пример		11	9
Прим. 244		0	2
Сравнительный пример		1	22

		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
Соединение	Структура	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 131		0	0
Необработанный		>90	>85

Результаты в Таблицах С1 - С4 показывают, что специфический заместитель в положении R³ улучшает фунгицидную активность против фитопатогенных грибов, содержащих аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, по сравнению с соединениями, где положение R³ является незамещенным.

Таблица С5:

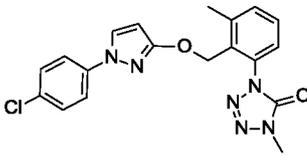
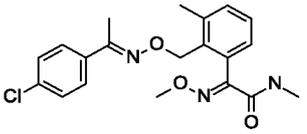
		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.016	0.016	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L	MONGNI
Сравнительный пример из WO 2017/157923		87	98	100	97
Прим. 158		38	66	79	71

Таблица С6а:

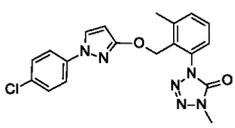
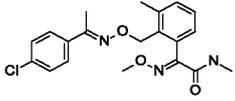
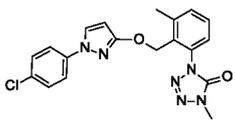
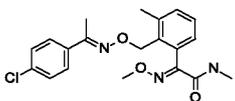
		РНАКРА P1 DL Уровень заболевания (%) Qo I-чувствительный изолят дикого типа (0 % F129L)							
		Тестовая концентрация (м.д.)							
Соединение	Структура	0	0.3	1	3	10	30	100	300
Сравнительный пример из WO 17/157923		93	78	80	77	48	30	18	5
Прим. 158			38	7	2	1	4	5	4

Таблица С6б:

		РНАКРА P1 DL Уровень заболевания (%) Qo I-устойчивый F129L изолят (100 % F129L)							
		Тестовая концентрация (м.д.)							
Соединение	Структура	0	0.3	1	3	10	30	100	300
Сравнительный пример из WO 17/157923		93	88	90	95	92	90	65	52
Прим. 158			87	57	8	2	4	4	5

5 Результаты в таблицах С5-С6б показывают, что соединения согласно настоящему изобретению значительно улучшают фунгицидную активность против фитопатогенных грибов, содержащих аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, по сравнению с применением соединения, раскрытого в WO 10 2017/157923.

Таблица С7а:

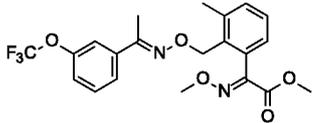
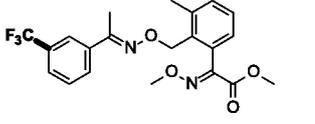
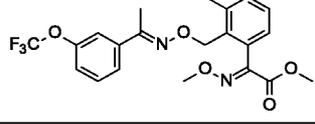
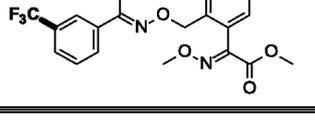
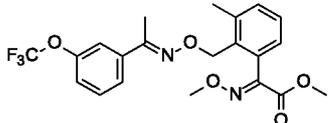
		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.016	0.025	4
Соединение	Структура	PYRIOR	ALTESO дикого типа	PYRNTE дикого типа	CERCSO
Сравнительный пример из WO 98/23156		100	94	84	33
Прим. 9		38	73	44	11

Таблица С7b:

		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)
Соединение	Структура	P2 при 4 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		17
Прим. 9		6
Необработанный		92

5

Таблица С8а:

		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	0.016	4
Соединение	Структура	PYRIOR	COLLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		100	77	94	87

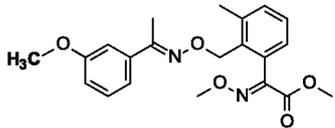
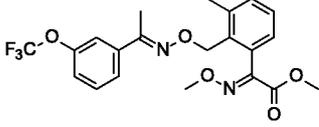
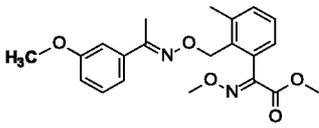
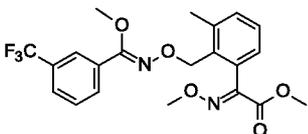
		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	0.016	4
Соединение	Структура	PYRIOR	COLLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Прим. 84		48	33	43	39

Таблица С8b:

		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.25	0.25	0.063	0.016
Соединение	Структура	PYRNTE дикого типа	PYRNTE F129L	LEPTNO	MONGNI
Сравнительный пример из WO 98/23156		87	84	79	86
Прим. 84		39	49	60	32

Результаты в таблицах С7а - С8b показывают, что специфический
5 заместитель R^a концевой фенила улучшает фунгицидную активность против
фитопатогенных грибов по сравнению с соединениями предшествующего уровня
техники.

Таблица С9:

		Рост грибов (%)		
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	4
Соединение	Структура	PYRIOR	LEPTNO	CERCSO
Сравнительный пример из WO 98/23156		58	100	56

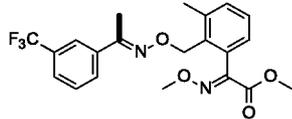
		Рост грибов (%)		
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	4
Соединение	Структура	PYRIOR	LEPTNO	CERCSO
Прим. 9		38	67	11

Таблица C10:

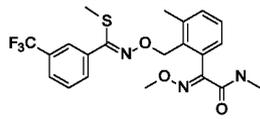
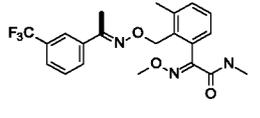
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	0.016	4	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	LEPTNO	ALTESO F129L	CERCSO	MONGNI
Сравнительный пример из WO 98/23156		49	93	85	66	84
Прим. 8		13	70	55	27	54

Таблица C11a:

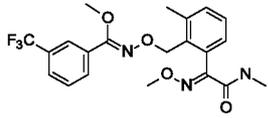
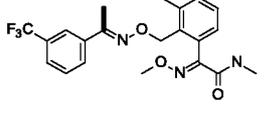
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.016	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	LEPTNO	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		39	77	95	100	87
Прим. 8		13	57	70	56	52

Таблица С11b:

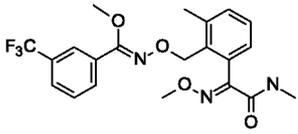
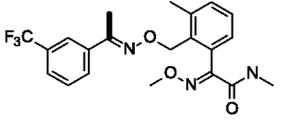
		Рост грибов (%)	
Применяемая концентрация (м.д.)		4	0.016
Соединение	Структура	CERCSO	MONGNI
Сравнительный пример из WO 98/23156		60	80
Прим. 8		27	54

Таблица С12:

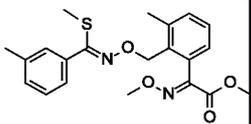
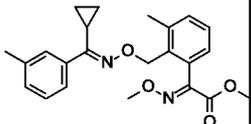
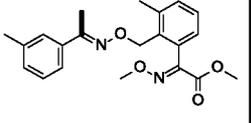
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.016	0.25
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	COLLLA	MONGNI	PYRTNE F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		87	61	81	69	
Сравнительный пример из WO 98/23156		82	89	93	84	87
Прим. 76		43	0	39	35	66

Таблица С13:

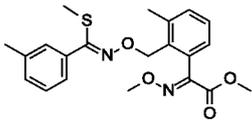
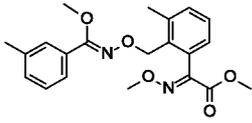
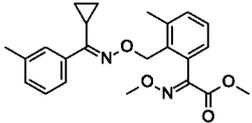
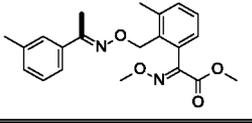
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.063	0.016	0.016	0.25	4
Соединение	Структура	LEPTNO	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L	PYRNTE дикого типа	CERCSO
Сравнительный пример из WO 98/23156		85	67	66	59	71
Сравнительный пример из WO 98/23156		65	93	81	53	67
Сравнительный пример из WO 98/23156		100	100	87	78	87
Прим. 76		39	55	37	39	28

Таблица С14:

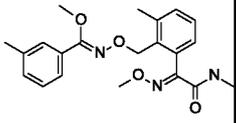
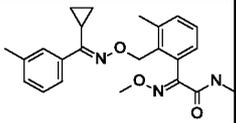
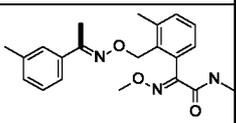
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.016	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	COLLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		80	100	81	93	95
Сравнительный пример из WO 98/23156		81	87	93	89	93
Прим. 77		20	49	39	73	69

Таблица С15а:

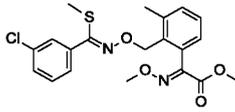
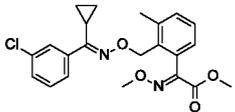
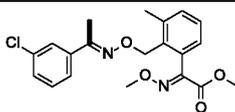
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.016	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	COLLA	ALTES O дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		88	39	82	94	100
Сравнительный пример из WO 98/23156		83	39	89	81	89
Прим. 153		50	0	55	71	68

Таблица С15b:

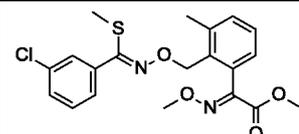
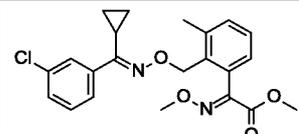
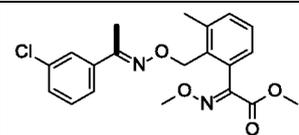
		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.063	0.25	4	0.016
Соединение	Структура	LEPTNO	PYRNTE дикого типа	CERCSO	MONGNI
Сравнительный пример из WO 98/23156		88	57	62	95
Сравнительный пример из WO 98/23156			69	61	
Прим. 153		55	31	26	75

Таблица С16а:

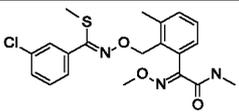
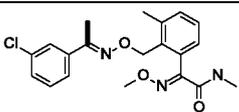
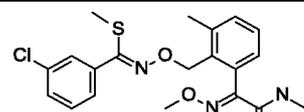
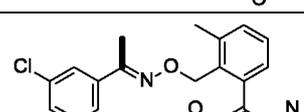
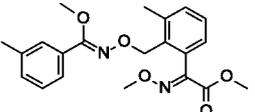
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.25	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	COLLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		100	59	82	43	90
Прим. 157		15	20	63	27	57

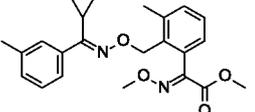
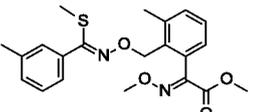
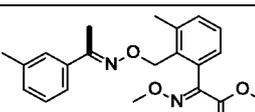
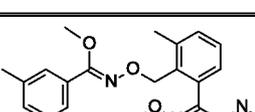
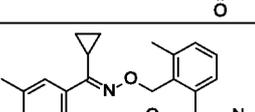
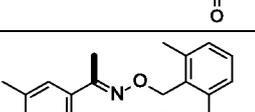
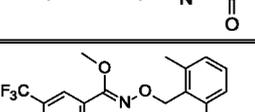
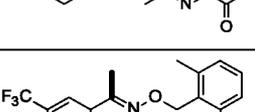
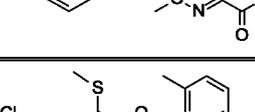
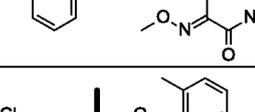
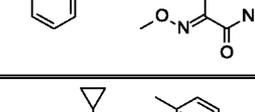
Таблица С16b:

		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.25	0.25	4	0.016
Соединение	Структура	PYRNTE дикого типа	PYRNTE F129L	CERCISO	MONGN I
Сравнительный пример из WO 98/23156		76	80	78	100
Прим. 157		54	58	36	56

5

Таблица С17:

		PНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
Соединение	Структура	P2 при 4 м.д.	P6 при 16 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		83	57

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		80	37
Сравнительный пример из WO 98/23156		60	30
Прим. 76		35	4
Сравнительный пример из WO 98/23156			45
Сравнительный пример из WO 98/23156		67	67
Прим. 77		37	20
Сравнительный пример из WO 98/23156			23
Прим. 9			1
Сравнительный пример из WO 98/23156		20	9
Прим. 157		1	1
Сравнительный пример из WO 98/23156		83	87

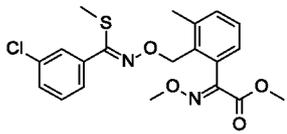
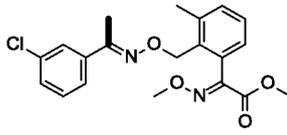
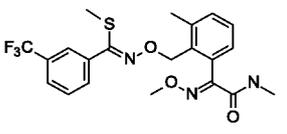
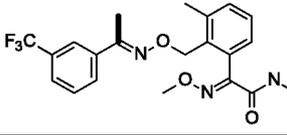
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		47	18
Прим. 153		19	5
Необработанный		92	75

Таблица C18:

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 1 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		32	43
Прим. 8		6	1
Необработанный		92	75

- Результаты в таблицах C9-C18 показывают, что специфический заместитель R⁴ улучшает фунгицидную активность в отношении фитопатогенных грибов по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники.

ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ СТРОБИЛУРИНОВОГО ТИПА ДЛЯ БОРЬБЫ С
ФИТОПАТОГЕННЫМИ ГРИБАМИ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ
5 АМИНОКИСЛОТНУЮ ЗАМЕНУ F129L В МИТОХОНДРИАЛЬНОМ БЕЛКЕ
ЦИТОХРОМЕ b, ПРИДАЮЩУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ К QO ИНГИБИТОРАМ I

Настоящее изобретение относится к применению соединений
стробилуринового типа I и их N-оксидов и солей для борьбы с фитопатогенными
10 грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном
белке цитохроме b (также обозначаемую мутацией F129L в митохондриальном
гене цитохроме b), придающую устойчивость к Qo ингибиторам (QoI), и
методам борьбы с такими грибами. Изобретение также относится к новым
соединениям, способам получения этих соединений, к композициям,
15 содержащим по меньшей мере одно такое соединение, к применениям для
здоровья растений и к семенам, покрытым по меньшей мере одним таким
соединением. Настоящее изобретение также относится к способу борьбы с
грибами - ржавчиной сои (*Phakopsora pachyrhizi*) с аминокислотной заменой
F129L в митохондриальном белке цитохроме b.

20 «Qo ингибитор», используемый в данном документе, включает любое
вещество, которое способно уменьшать и/или ингибировать дыхание путем
связывания с центром окисления убихинона комплекса цитохрома bc₁ в
митохондриях. Центр окисления обычно располагается на внешней стороне
внутренней митохондриальной мембраны. Многие из этих соединений также
25 известны как соединения стробилуринового типа или аналоги стробилурина.

Мутация F129L в гене митохондриального цитохрома b (CYTB) означает
любую замену нуклеотидов кодона 129, кодирующего «F» (фенилаланин;
например, TTT или TTC), которая приводит к кодону, кодирующему «L»
(лейцин; например, TTA), TTG, TTG, CTT, CTC, CTA или CTG), например,
30 замену первого нуклеотида кодона 129 'T' на 'C' (TTT на CTT) в гене CYTB
(цитохром b), приводящую к замене одной аминокислоты в положении 129 с F
на L в белке цитохроме b. Известно, что такая мутация F129L придает
устойчивость к Qo ингибиторам.

Фунгициды QoI, часто называемые фунгицидами стробилуринового типа (Sauter 2007: Chapter 13.2. Strobilurins и other complex III inhibitors. In: Krämer, W.; Schirmer, U. (Ed.) – Modern Crop Protection Соединения. Volume 2. Wiley-VCH Verlag 457-495), обычно используются для борьбы с рядом грибковых патогенов в сельскохозяйственных культурах. Qo ингибиторы обычно действуют путем ингибирования дыхания с помощью связывания с центром окисления убигидрохинона комплекса цитохрома bc_1 (комплекс переноса электронов III) в митохондриях. Указанный центр окисления расположен на внешней стороне внутренней митохондриальной мембраны. Первый пример использования QoI включает использование, например, стробилуринов на пшенице для борьбы с *Septoria tritici* (также известны как *Mycosphaerella graminicola*), которые вызывают пятнистость листьев пшеницы. К сожалению, широкое использование таких QoI привело к отбору мутантных патогенов, устойчивых к таким QoI (Gisi et al., Pest Manag Sci 56, 833-841, (2000)). Устойчивость к QoI была обнаружена у нескольких фитопатогенных грибов, таких как *Blumeria graminis*, *Mycosphaerella fijiensis*, *Pseudoperonospora cubensis* или *Venturia inaequalis*. Большая часть устойчивости к QoI в сельском хозяйстве была приписана патогенам, содержащим единственную замену аминокислотного остатка G143A в гене цитохрома b на их комплекс цитохрома bc_1 , белок-мишень QoI, которые, как было обнаружено, контролируются специфическими QoI (WO 2013/092224). Несмотря на то, что несколько коммерчески доступных фунгицидов QoI также широко использовались для борьбы с ржавчиной сои, единственной замены аминокислотного остатка G143A в белке цитохроме b , придающей устойчивость к фунгицидам QoI, не наблюдалось.

Вместо этого ржавчина сои приобрела другую генетическую мутацию в гене цитохрома b , вызывающую единственную аминокислотную замену F129L, которая также придает устойчивость к фунгицидам QoI. Эффективность фунгицидов QoI, используемых против ржавчины сои, то есть пираклостробина, азоксистробина, пикоксистробина, оризастробина, димоксистробина и метоминостробина, традиционно снизилась до уровня практических проблем для сельскохозяйственной практики (например, Klosowski et al (2016) Pest Manag Sci 72, 1211-1215).

Хотя кажется, что трифлуксистробин был подвержен влиянию аминокислотной замены F129L в меньшей степени, чем другие фунгициды QoI,

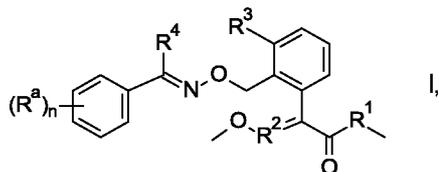
такие как азоксистробин и пиракlostробин, трифлорсистробин никогда не был столь эффективен в популяции грибов, несущих мутацию F129L устойчивости к QoI, как в чувствительной популяции (Crop Protection 27, (2008) 427–435).

WO 2017/157923 раскрывает применение тетразольного соединения 1-[2-
5 [[1-(4-хлорфенил)-пиразол-3-ил]оксиметил]-3-метилфенил]-4-метилтетразол-5-
она для борьбы с фитопатогенными грибами, содержащими указанную
аминокислотную замену F129L.

Таким образом, желательны новые способы борьбы с заболеваниями,
вызываемыми патогенами, у сельскохозяйственных культур, которые включают
10 растения, подвергшиеся воздействию патогенов, содержащих аминокислотную
замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую
устойчивость к Qo ингибиторам. Кроме того, во многих случаях, в частности,
при низких нормах внесения, фунгицидная активность известных фунгицидных
стробилуриновых соединений является неудовлетворительной, особенно в
15 случае, когда высокая доля грибковых патогенов содержит мутацию в
митохондриальном гене цитохрома b, придающую устойчивость к Qo
ингибиторам. Кроме того, существует постоянная потребность в новых
фунгицидно активных соединениях, более эффективных, менее токсичных и/или
экологически более безопасных. Исходя из этого, задачей настоящего
20 изобретения также было создание соединений, обладающих улучшенной
активностью и/или более широким спектром активности против фитопатогенных
грибов и/или еще более сниженной токсичностью против нецелевых организмов,
таких как позвоночные и беспозвоночные.

Соединения-аналоги стробилурина, используемые для борьбы с
25 фитопатогенными грибами, содержащие аминокислотную замену F129L в
митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo
ингибиторам, в соответствии с настоящим изобретением, отличаются от
трифлорсистробина, среди прочего, тем, что содержат специфическую группу,
присоединенную к центральному фенильному кольцу в орто-положении к
30 боковой цепи, как определено в данном документе как R³.

Соответственно, настоящее изобретение относится к применению соединений формулы I



где

- 5 R^1 выбран из O и NH;
 R^2 выбран из CH и N;
 R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -
 моногалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногалоген-этенила, дигалоген-
 этенила, C_3 - C_6 -циклоалкила и -O- C_1 - C_4 -алкила;
- 10 R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_6 -
 галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, C_2 - C_4 -галогеналкинила, -C(=O)- C_1 - C_4 -
 алкила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила), -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -галогеналкила)
 и - C_1 - C_4 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила;
- R^a выбран из галогена, CN, -NR⁵R⁶, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 -
 15 C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=O)- C_1 -
 C_4 -алкила,
 -O-CH₂-C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -
 циклоалкенила,
 - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, -O- C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного
 20 гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного
 гетероарила,
 где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо
 атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,
 где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил
 25 присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C_1 - C_2 -
 алкиленовый линкер,
 и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются
 незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества
 одинаковых или разных групп R^b :
- 30 R^b выбран из галогена, CN, NH₂, NO₂, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -
 галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и -O- C_1 - C_4 -галогеналкила;

R^5 , R^6 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_2 - C_4 -алкинила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

как таковых и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и
5 сельскохозяйственно приемлемых солей, для борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

Мутация F129L в гене цитохрома b (cytb, также называется sob) означает
любую замену нуклеотидов кодона 129, кодирующего «F» (фенилаланин;
10 например, ТТТ или ТТС), которая приводит к кодону, кодирующему «L» (лейцин; например, ТТА, ТТГ, ТТГ, СТТ, СТС, СТА или СТГ), например, для замены первого нуклеотида кодона 129 «Т» на «С» (ТТТ на СТТ) в гене цитохрома b, что приводит к замене одной аминокислоты в положении 129 с F (фенилаланин) на L (лейцин) (F129L) в белке цитохроме b (Cytb). В настоящем
15 изобретении под мутацией F129L в гене цитохрома b следует понимать замену одной аминокислоты в положении 129 с F (фенилаланин) на L (лейцин) (F129L) в белке цитохроме b.

Многие другие фитопатогенные грибы приобрели мутацию F129L в гене
цитохрома b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, таким как ржавчины,
20 в частности ржавчина сои (*Phakopsora pachyrhizi* и *Phakopsora meibromiae*), а также грибы из родов *Alternaria*, *Pyrenophora* и *Rhizoctonia*.

Предпочтительными видами грибов являются *Alternaria solani*, *Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibromiae*, *Pyrenophora teres*, *Pyrenophora tritici-repentis* и *Rhizoctonia solani*; в частности *Phakopsora pachyrhizi*.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу защиты
растений, восприимчивых и/или подвергающихся атаке фитопатогенных грибов,
которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке
цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, причем способ
включает нанесение на указанные растения, обработку материала для
30 размножения указанных растений и/или нанесение на указанные фитопатогенные грибы по меньшей мере одного соединения формулы I или композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы I.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения способ борьбы с фитопатогенными грибами включает: а) идентификацию

фитопатогенных грибов, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, или материалов, растений, почвы или семян, которые подвержены риску заболевания, вызванного фитопатогенными грибами, как определено в настоящем документе, и б) обработку указанных грибов или материалов, растений, почвы или материала для размножения растений эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы I или содержащей его композиции.

Под термином «фитопатогенные грибы, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам» следует понимать, что по меньшей мере 10% грибковых изолятов, подлежащих борьбе, содержат такую замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, предпочтительно по меньшей мере 30%, более предпочтительно по меньшей мере 50%, даже более предпочтительно по меньшей мере 75% грибов, наиболее предпочтительно от 90 до 100%; в частности от 95 до 100%.

Хотя настоящее изобретение будет описано в отношении конкретных вариантов осуществления изобретения, это описание не следует толковать в ограничительном смысле.

Перед подробным описанием приведенных в качестве примера вариантов осуществления настоящего изобретения даны определения, важные для понимания настоящего изобретения. Как используется в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа также включают соответствующие формы множественного числа, если контекст явно не требует иного. В контексте настоящего изобретения термины «приблизительно» и «примерно» обозначают интервал точности, который будет понятен специалисту в данной области техники, чтобы гарантировать технический эффект рассматриваемого признака. Термин обычно обозначает отклонение от указанного числового значения $\pm 20\%$, предпочтительно $\pm 15\%$, более предпочтительно $\pm 10\%$, и даже более предпочтительно $\pm 5\%$. Следует понимать, что термин «который содержит» не является ограничивающим. Для целей настоящего изобретения термин «который состоит из» считается предпочтительным вариантом осуществления термина «который содержит».

Если не указано иначе, следующие определения приведены для иллюстрации и определения значения и объема различных терминов, используемых для описания изобретения в настоящем документе и прилагаемой формуле изобретения. Эти определения не следует интерпретировать в
5 буквальном смысле, поскольку они не предназначены для использования в качестве общих определений и относятся только к данной заявке.

Термин «соединения I» относится к соединениям формулы I. Аналогично, эта терминология применяется ко всем подформулам, например, «соединения I.2» относятся к соединениям формулы I.2 или «соединения V» относятся к
10 соединениям формулы V и т. д..

Термин «независимо», когда он используется в контексте выбора заместителей для переменной, означает, что если из числа возможных заместителей выбрано более одного заместителя, эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

15 Органические фрагменты или группы, упомянутые в приведенных выше определениях переменных, являются собирательными терминами для отдельных списков отдельных членов группы. Термин «C_v-C_w» указывает количество атомов углерода, которое возможно в каждом случае.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

20 Термин "C₁-C₄-алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, как например, метил (CH₃), этил (C₂H₅), пропил, 1-метилэтил (изопропил), бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил.

25 Термин "C₂-C₄-алкенил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода и двойную связь в любом положении, как например, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил.

30 Термин "C₂-C₄-алкинил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь, как например, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метил-проп-2-инил.

Термин "C₁-C₄-галогеналкил" относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, где некоторые или все атомы водорода в этих группах могут быть заменены на атомы галогена, как указано выше, как например хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил и пентафторэтил, 2-фторпропил, 3-фторпропил, 2,2-дифторпропил, 2,3-дифторпропил, 2-хлорпропил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 2-бромпропил, 3-бромпропил, 3,3,3-трифторпропил, 3,3,3-трихлорпропил, CH₂-C₂F₅, CF₂-C₂F₅, CF(CF₃)₂, 1-(фторметил)-2-фторэтил, 1-(хлорметил)-2-хлорэтил, 1-(бромметил)-2-бромэтил, 4-фторбутил, 4-хлорбутил, 4-бромбутил или наофторбутил.

Термин "моногоалоген-этилен" относится к этилену, где один атом водорода заменен на атом галогена, как например, 1-хлорэтилен, 1-бромэтилен, 1-фторэтилен, 2-фторэтилен. Точно так же «дигалоген-этилен» относится к этилену, где два атома водорода заменены на атомы галогена.

Термин "-O-C₁-C₄-алкил" относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, который связан через кислород в любом положении в алкильной группе, как например, OCH₃, OCH₂CH₃, O(CH₂)₂CH₃, 1-метилэтокси, O(CH₂)₃CH₃, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси или 1,1-диметилэтокси.

Термин "C₃-C₆-циклоалкил" относится к моноциклическим насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от 3 до 6 углеродных кольцевых членов, как например, циклопропил (C₃H₅), циклобутил, циклопентил или циклогексил. Термин «C₃-C₆-циклоалкенил» относится к моноциклическим насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от 3 до 6 углеродных кольцевых членов и одну или более двойных связей.

Термин "3- - 6-членный гетероциклоалкил" относится к 3- - 6-членной моноциклической насыщенной кольцевой системе, имеющей, помимо атомов углерода, один или более гетероатомов, как например, O, N, S в качестве кольцевых членов. Термин "C₃-C₆-членный гетероциклоалкенил" относится к 3- - 6-членной моноциклической кольцевой системе, имеющей, помимо атомов

углерода, один или более гетероатомов, как например, O, N и S в качестве кольцевых членов, и одну или более двойных связей.

5 Термин "-C₁-C₄-алкил-C₃-C₆-циклоалкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода (как определено выше), где один атом водорода алкильного радикала заменен на циклоалкильный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода.

Термин "фенил" относится к C₆H₅.

10 Термин "5- или 6-членного гетероарил", который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома из группы, которая состоит из O, N и S, следует понимать как ароматические гетероциклы, имеющие 5 или 6 кольцевых атомов. Примеры включают:

15 - 5-членный гетероарил, который в дополнение к атомам углерода, например, содержат 1, 2 или 3 N атома и/или один атом серы и/или один атом кислорода: например 2-тиенил, 3-тиенил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 5-пиразолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 1,3,4-триазол-2-ил;

20 - 6-членный гетероарил, который в дополнение к атомам углерода, например, содержат 1, 2, 3 или 4 N атома в качестве кольцевых членов, как например, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил и 2-пиразинил.

Термин "C₁-C₂-алкиленовый линкер" означает двухвалентную алкильную группу, такую как -CH₂- или -CH₂-CH₂-, которая присоединена на одном конце к структуре ядра формулы I, а на другом конце с конкретным заместителем.

25 Используемый в данном документе термин «соединение», в частности «соединение I», включает все стереоизомерные и таутомерные формы и их смеси во всех соотношениях, пролекарства, изотопные формы, их сельскохозяйственно приемлемые соли, их N-оксиды и S-оксиды.

30 Термин «стереоизомер» — это общий термин, используемый для всех изомеров отдельных соединений, различающихся только ориентацией их атомов в пространстве. Термин стереоизомер включает изомеры зеркального отображения (энантиомеры), смеси изомеров зеркального отображения (рацематы, рацемические смеси), геометрические (цис/транс или E/Z) изомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (диастереоизомеры). Термин

«таутомер» относится к сосуществованию двух (или более) соединений, которые отличаются друг от друга только в положении одного или более подвижных атомов и распределением электронов, например, кето-енольные таутомеры.

5 Термин «сельскохозяйственно приемлемые соли», используемый в настоящем документе, включает соли активных соединений, которые получают с кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в настоящем документе. «N-оксид» относится к оксиду атома азота азотсодержащего гетероарила или гетероцикла. N-оксид может образовываться в присутствии окислителя, например перекиси, такой как м-хлор-пербензойная кислота или перекись водорода. N-оксид относится к оксиду амина, также известному как амин-N-оксид, и представляет собой химическое соединение, которое содержит связь N→O.

Что касается переменных, варианты осуществления промежуточных соединений соответствуют вариантам осуществления соединений I.

15 Предпочтение отдается соединениям I и, где это применимо, также соединениям всех подформул, представленных в настоящем документе, например, формул I.1 и I.2, и промежуточным соединениям, таким как соединения II, III, IV и V, где заместители и переменные (такие как n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, и R^b) имеют независимо друг от друга или более предпочтительно в комбинации (любой возможной комбинации 2 или более заместителей, как определено в настоящем документе) нижеприведенные значения.

20 Предпочтение также отдается применениям, способам, смесям и композициям, где определения (такие как фитопатогенные грибы, обработки, культуры, соединения II, другие активные ингредиенты, растворители, твердые носители) имеют независимо друг от друга или более предпочтительно в комбинации со следующими значениями и даже более предпочтительно в комбинации (любая возможная комбинация 2 или более определений, как определено в данном документе) с предпочтительными значениями соединений I в данном документе.

30 Один из вариантов осуществления изобретения относится к вышеуказанному применению и/или способу нанесения (в настоящем документе совместно именуемого как «применение») соединений I, где R¹ выбран из O и NH; и R² выбран из CH и N, при условии, что R² представляет собой N в случае, когда R¹ представляет собой NH. Более предпочтительно R¹ представляет собой

НН. В частности, R^1 представляет собой NH и R^2 представляет собой N. Другой вариант осуществления изобретения относится к применению соединений I, где R^1 представляет собой O, и R^2 представляет собой СН.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения, R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногогалоген-этенила, дигалоген-этенила, C_3 - C_5 -циклоалкила и -O- C_1 - C_4 -алкила; предпочтительно из галогена, C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и -O- C_1 - C_2 -алкила; более предпочтительно из C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и -O- C_1 - C_2 -алкила; даже более предпочтительно из галогена, C_1 - C_2 -алкила, C_2 - C_3 -алкенила, CHF_2 , CFH_2 , -O- C_1 - C_2 -алкила и циклопропила; даже более предпочтительно из C_1 - C_2 -алкила, этенила, CHF_2 , CFH_2 , OCH_3 и циклопропила; особенно предпочтительно из метила, этенила, CHF_2 и CFH_2 ; в частности представляет собой метил.

В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения, R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, -C(=O)- C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила) и - CH_2 -циклопропила; более предпочтительно из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, -C(=O)- C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила) и - CH_2 -циклопропила; даже более предпочтительно из C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, особенно предпочтительно из метила и C_1 -галогеналкила; в частности представляет собой метил.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5; более предпочтительно n представляет собой 1, 2 или 3, даже более предпочтительно n представляет собой 1 или 2; в частности n представляет собой 1.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, p представляет собой 0, 1, 2 или 3, более предпочтительно 0, 1 или 2, в частности 0.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, q представляет собой 2 и два заместителя R^a предпочтительно находятся в положениях 2,3 (имеется в виду, что один заместитель находится в положении 2, а другой находится в положении 3); 2,4; 2,5; 3,4 или 3,5; даже более предпочтительно в положениях 2,3 или 2,4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 3 и два заместителя R^a предпочтительно находятся в положениях 2, 3 и 4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^a выбран из CN, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=O)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -O-CH₂-(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)-C(=O-NH- C_1 - C_4 -алкила), C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкенила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, -O- C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила, 3- - 5-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C_1 - C_2 -алкиленовый линкер, и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, или 3 одинаковые или разные группы R^b , которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, NH₂, NO₂, C_1 - C_2 -алкила и C_1 - C_2 -галогеналкила.

Более предпочтительно, R^a выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила, -O-CH₂-C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_4 -циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер, и где алифатические или циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, или 3 одинаковые или разные группы R^b , которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, C_1 - C_2 -алкила и C_1 - C_2 -галогеналкила.

Даже более предпочтительно R^a выбран из C_1 - C_3 -алкила, C_2 - C_3 -алкенила, C_2 - C_3 -алкинила, -O- C_1 - C_3 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_4 -циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2

гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил и гетероарил присоединены непосредственно или через метиленовый линкер, и где алифатические или циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b , которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, метила и C_1 -галогеналкила.

Особенно предпочтительно R^a выбраны из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_3 -алкенила, C_2 - C_3 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила и фенила, где алифатические или циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b , которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, метила и C_1 -галогеналкила.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^5 , R^6 независимо друг от друга предпочтительно выбраны из группы, которая состоит из H, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_2 - C_4 -алкинила, более предпочтительно из H и C_1 - C_4 -алкила.

В соответствии с дополнительным предпочтительным вариантом осуществления изобретения, настоящее изобретение относится к применению соединений формулы I, где:

- R^1 выбран из O и NH; и
- R^2 выбран из CH и N, при условии, что R^2 представляет собой N в случае, когда R^1 представляет собой NH;
- R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -моногалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и -O- C_1 - C_4 -алкила;
- R^4 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -C(=O)- C_1 - C_4 -алкила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила) и -CH₂-циклопропила;
- R^a выбран из галогена, CN, -NR⁵R⁶, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=O)- C_1 - C_4 -алкила, -O-CH₂-C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкенила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, -O- C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C₁-C₂-алкиленовый линкер,

и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b:

R^b выбран из галогена, CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-галогеналкила;

R⁵, R⁶ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила и C₂-C₄-алкинила;

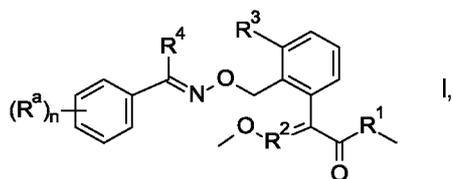
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

как таковых и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей, для борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

Определенные соединения стробилуринового типа формулы I описаны в EP 370629 и WO 1998/23156. Однако не упоминается, что эти соединения ингибируют грибковые патогены, содержащие замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением отличаются от соединений, описанных в вышеуказанных публикациях, тем, что R³ представляет собой алифатический или циклический заместитель, и R^a представляет собой негалогенированный заместитель.

Следовательно, в соответствии со вторым аспектом изобретение обеспечивает новые соединения формулы I, которые представлены формулой I



где

R¹ выбран из O и NH;

R² выбран из CH и N;

R^3 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногогалоген-этенила, дигалоген-этенила, C_3 - C_6 -циклоалкила и - O - C_1 - C_4 -алкила;

5 R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, C_2 - C_4 -галогеналкинила, - $C(=O)$ - C_1 - C_4 -алкила, -(C_1 - C_2 -алкил)- O -(C_1 - C_2 -алкила), -(C_1 - C_2 -алкил)- O -(C_1 - C_2 -галогеналкила) и - C_1 - C_4 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила;

10 R^a выбран из CN , NH - C_1 - C_4 -алкила, $N(C_1$ - C_4 -алкила) $_2$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, - O - C_1 - C_4 -алкила, - $C(=O)$ - C_1 - C_4 -алкила, - $C(=N$ - O - C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкенила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, - O - C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

15 где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N , O и S ,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C_1 - C_2 -алкиленовый линкер,

20 и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или максимальное количество одинаковых или разных групп R^b :

R^b выбран из CN , NH_2 , NO_2 , C_1 - C_4 -алкила и - O - C_1 - C_4 -алкила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

25 как таковые и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N -оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей.

Один из вариантов осуществления изобретения относится к предпочтительным соединениям I, где R^1 выбран из O и NH ; и R^2 выбран из CH и N , при условии, что R^2 представляет собой N в случае, когда R^1 представляет собой NH . Более предпочтительно R^1 представляет собой NH . В частности, R^1 30 представляет собой NH и R^2 представляет собой N . Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям I, где R^1 представляет собой O и R^2 представляет собой CH .

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения, R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_3 -алкенила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -

дигалогеналкила, моногалоген-этенила, дигалоген-этенила, C₃-C₆-циклоалкила и -O-C₁-C₄-алкила; предпочтительно из галогена, C₁-C₂-алкила, C₁-C₂-моногалогеналкила, C₁-C₂-дигалогеналкила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₂-алкила; предпочтительно выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₃-алкенила, моногалоген-метила, дигалоген-метила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₄-алкила; ещё более предпочтительно выбран из C₁-C₂-алкила, CHF₂, CFH₂, циклопропила и OCH₃; особенно предпочтительно из метила, CHF₂ и CFH₂; в частности R³ представляет собой метил.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R⁴ выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, -C(=O)-C₁-C₂-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₂-C₄-галогеналкенила, -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-алкила) и -CH₂-циклопропила; более предпочтительно из C₁-C₄-алкила, и C₁-C₄-галогеналкила, даже более предпочтительно из метила и C₁-галогеналкила; в частности представляет собой метил.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5; более предпочтительно n представляет собой 1, 2 или 3, даже более предпочтительно n представляет собой 1 или 2; в частности n представляет собой 1.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, m представляет собой 0, 1, 2 или 3, более предпочтительно 0, 1 или 2, в частности 0.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2, и два заместителя R^a находятся предпочтительно в положениях 2,3 (что означает, что один заместитель - в положении 2, а другой - в положении 3); 2,4; 2,5; 3,4 или 3,5; даже более предпочтительно в положениях 2,3 или 2,4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 3, и два заместителя R^a находятся предпочтительно в положениях 2, 3 и 4.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^a выбран из CN, NH-C₁-C₄-алкила, N(C₁-C₄-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₄-алкила, -C=(N-O-C₁-C₂-алкил)-C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила, 3- - 5-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-

членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C₁-C₂-алкиленовый линкер.

Предпочтительно, R^a выбран из CN, NH-C₁-C₂-алкила, N(C₁-C₂-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₂-алкила, -C=(N-O-CH₃)-CH₃, C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер.

Более предпочтительно, R^a выбран из CN, C₁-C₃-алкила, -O-C₁-C₃-алкила, -C=(N-O-CH₃)-CH₃, C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер.

В частности, R^a выбран из CN, C₁-C₂-алкила, этенил, этинил, -O-C₁-C₂-алкил и -C=(N-O-CH₃)-CH₃.

В соответствии с вышеуказанным вариантом осуществления изобретения для R^a, вышеуказанный гетероциклоалкил представляет собой более предпочтительно 4-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил помимо атомов углерода содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно N.

В соответствии с вышеуказанным вариантом осуществления изобретения для R^a, вышеуказанный гетероарил представляет собой более предпочтительно 5-членный гетероарил, где указанный гетероарил помимо атомов углерода содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, предпочтительно из N и O.

В соответствии с вышеуказанным вариантом осуществления изобретения для R^a , алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b , выбранных из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила; более предпочтительно только циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b , выбранных из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила; даже более предпочтительно только фенильный фрагмент R^a является незамещенным или несет 1, 2, 3, 4 или 5 одинаковых или разных групп R^b , выбранных из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила; в частности указанный фенил является незамещенным или несет 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b , выбранные из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила.

В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где:

R^1 выбран из O и NH; и

R^2 выбран из CH и N, при условии, что R^2 представляет собой N в случае, когда R^1 представляет собой NH;

R^3 выбран из галогена, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₁-C₂-моногогалогеналкила, C₁-C₂-дигалогеналкила, моногогалоген-этенила, дигалоген-этенила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₄-алкила;

R^4 выбран из C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -C(=O)-C₁-C₄-алкила, -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-алкила) и -CH₂-циклопропила;

R^a выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=N-O-C₁-C₄-алкил)-C₁-C₄-алкила, -O-CH₂-C(=N-O-C₁-C₄-алкил)-C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, -C₁-C₂-алкил-C₃-C₆-циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через C₁-C₂-алкиленовый линкер,

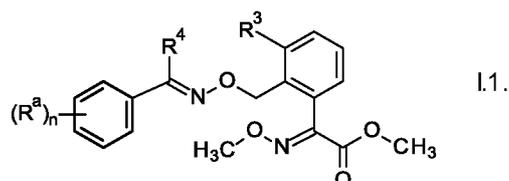
и где указанный фенил является незамещенным или несет 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b :

R^b выбран из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила, и -O-C₁-C₄-алкила;

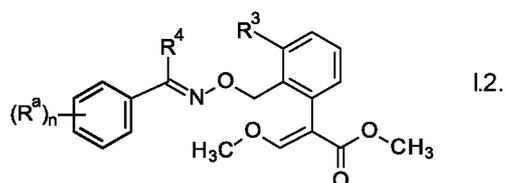
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

как таковым и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей.

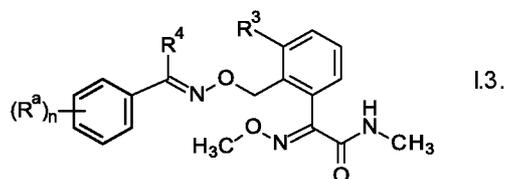
5 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^1 представляет собой O и R^2 представляет собой N, где соединения представлены формулой I.1:



10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^1 представляет собой O и R^2 представляет собой CH, где соединения представлены формулой I.2:



15 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^1 представляет собой NH и R^2 представляет собой N, где соединения представлены формулой I.3:



20 Предпочтительно, R^3 соединений I представляет собой один из следующих радикалов 3-1 - 3-6:

№	R^3
3-1	CH ₃
3-2	OCH ₃

№	R^3
3-3	CHF ₂
3-4	C ₃ H ₅

№	R^3
3-5	CH=CH ₂
3-6	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂

Даже более предпочтительно R^3 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CHF_2 или C_3H_5 , в частности CH_3 .

Особенно предпочтительные варианты осуществления изобретения относятся к соединениям I, где R^4 представляет собой один из следующих

5 радикалов 4-1 - 4-8:

№	R^4
4-1	CH_3
4-2	C_2H_5
4-3	CH_2OCH_3

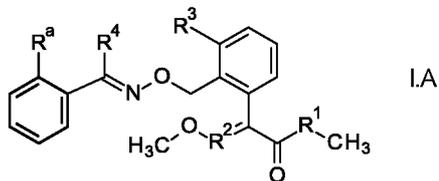
№	R^4
4-4	CH_2CF_3
4-5	CHF_2
4-6	$CH_2C_3H_5$

№	R^4
4-7	$C\equiv CH$
4-8	$C\equiv CCH_3$

Особенно предпочтительные варианты осуществления изобретения относятся к соединениям I, где R^a выбран из одного из следующих радикалов a-1 - a-10:

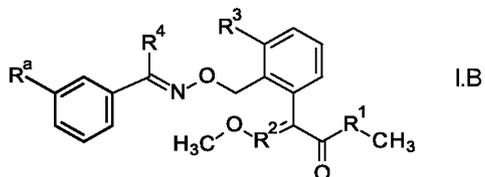
№	R^a
a-1	CH_3
a-2	OCH_3
a-3	C_2H_5
a-4	$CH=CH_2$
a-5	C_6H_5
a-6	$C\equiv CH$
a-7	$C\equiv CCH_3$
a-8	C_3H_5
a-9	$C(=NOCH_3)CH_3$
a-10	CN

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 1. Более предпочтительно, R^a находится в орто-положении ($2-R^a$), где соединения представлены формулой I.A:



5

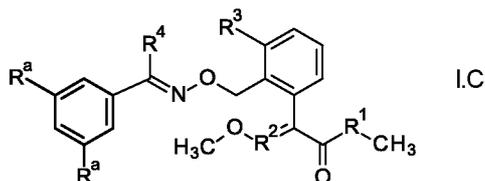
где даже более предпочтительно R^1 представляет собой O, и R^2 представляет собой N. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, R^a находится в мета-положении ($3-R^a$), где соединения представлены формулой I.B:



10

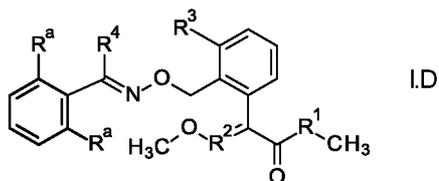
где даже более предпочтительно R^1 представляет собой O, и R^2 представляет собой N.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2. Более предпочтительно, n представляет собой 2 и два R^a заместителя оба находятся в мета-положении ($3,5-R^a$), где соединения представлены формулой I.C:

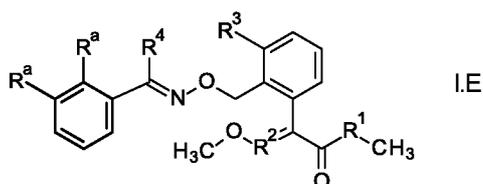


20

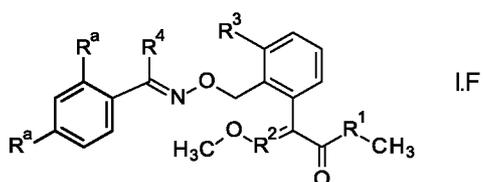
где даже более предпочтительно R^2 представляет собой N. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2, и два R^a заместителя оба находятся в орто-положении ($2,6-R^a$), где соединения представлены формулой I.D:



где даже более предпочтительно R^2 представляет собой N. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2 и два R^a заместителя находятся в орто-положении и мета-положении, где соединения представлены формулой I.E:



где даже более предпочтительно R^2 представляет собой N. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения, n представляет собой 2, и два R^a заместителя находятся в орто-положении и пара-положении, где соединения представлены формулой I.F:



где даже более предпочтительно R^2 представляет собой N.

В варианте осуществления изобретения, соединения I представлены формулой I.3 и n , R^a , R^3 и R^4 соответствуют любой строке таблицы А, приведенной ниже, где соединения называются I.3-A-1 - I.3-A-217.

В другом варианте осуществления изобретения, соединения I представлены формулой I.2 и n , R^a , R^3 и R^4 соответствуют любой строке таблицы А, приведенной ниже, где соединения называются I.2-A-1 - I.2-A-217.

В варианте осуществления изобретения, соединения I представлены формулой I.1 и n , R^a , R^3 и R^4 соответствуют любой строке таблицы А, приведенной ниже, где соединения называются I.1-A-1 - I.1-A-217.

Таблица А:

№	n	R^a	R^3	R^4
A-1	0	-	CH ₃	CH ₃

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-2	1	2-CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-3	1	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-4	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-5	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃
A-6	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-7	1	2-C≡CH	CH ₃	CH ₃
A-8	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-9	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-10	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-11	1	2-CN	CH ₃	CH ₃
A-12	1	3-CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-13	1	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-14	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-15	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃
A-16	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-17	1	3-C≡CH	CH ₃	CH ₃
A-18	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-19	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-20	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-21	1	3-CN	CH ₃	CH ₃
A-22	1	4-CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-23	1	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-24	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-25	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃
A-26	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-27	1	4-C≡CH	CH ₃	CH ₃
A-28	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₃
A-29	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₃
A-30	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₃
A-31	1	4-CN	CH ₃	CH ₃
A-32	0	-	CH ₃	C ₂ H ₅
A-33	1	2-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-34	1	2-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-35	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-36	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-37	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-38	1	2-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-39	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-40	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-41	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-42	1	2-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-43	1	3-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-44	1	3-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-45	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-46	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-47	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-48	1	3-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-49	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-50	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-51	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-52	1	3-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-53	1	4-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-54	1	4-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-55	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-56	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-57	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-58	1	4-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-59	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-60	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-61	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-62	1	4-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-63	0	-	CH ₃	C ₂ H ₅
A-64	1	2-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-65	1	2-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-66	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-67	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-68	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-69	1	2-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-70	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-71	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-72	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-73	1	2-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-74	1	3-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-75	1	3-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-76	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-77	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-78	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-79	1	3-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-80	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-81	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-82	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-83	1	3-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-84	1	4-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-85	1	4-OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-86	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-87	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
A-88	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-89	1	4-C≡CH	CH ₃	C ₂ H ₅
A-90	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-91	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
A-92	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
A-93	1	4-CN	CH ₃	C ₂ H ₅
A-94	0	-	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-95	1	2-CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-96	1	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-97	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-98	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-99	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-100	1	2-C≡CH	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-101	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-102	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-103	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-104	1	2-CN	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-105	1	3-CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-106	1	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-107	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-108	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-109	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-110	1	3-C≡CH	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-111	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-112	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-113	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-114	1	3-CN	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-115	1	4-CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-116	1	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-117	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-118	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-119	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-120	1	4-C≡CH	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-121	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-122	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-123	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-124	1	4-CN	CH ₃	CH ₂ CF ₃
A-125	0	-	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-126	1	2-CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-127	1	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-128	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-129	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-130	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-131	1	2-C≡CH	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-132	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-133	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-134	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-135	1	2-CN	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-136	1	3-CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-137	1	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-138	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-139	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-140	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-141	1	3-C≡CH	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-142	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-143	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-144	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-145	1	3-CN	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-146	1	4-CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-147	1	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃

№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-148	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-149	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-150	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-151	1	4-C≡CH	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-152	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-153	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-154	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-155	1	4-CN	CH ₃	CH ₂ OCH ₃
A-156	0	-	CH ₃	CHF ₂
A-157	1	2-CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-158	1	2-OCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-159	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-160	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CHF ₂
A-161	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-162	1	2-C≡CH	CH ₃	CHF ₂
A-163	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-164	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-165	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-166	1	2-CN	CH ₃	CHF ₂
A-167	1	3-CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-168	1	3-OCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-169	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-170	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CHF ₂
A-171	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-172	1	3-C≡CH	CH ₃	CHF ₂
A-173	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-174	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-175	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-176	1	3-CN	CH ₃	CHF ₂
A-177	1	4-CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-178	1	4-OCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-179	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-180	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CHF ₂
A-181	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CHF ₂
A-182	1	4-C≡CH	CH ₃	CHF ₂
A-183	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-184	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CHF ₂

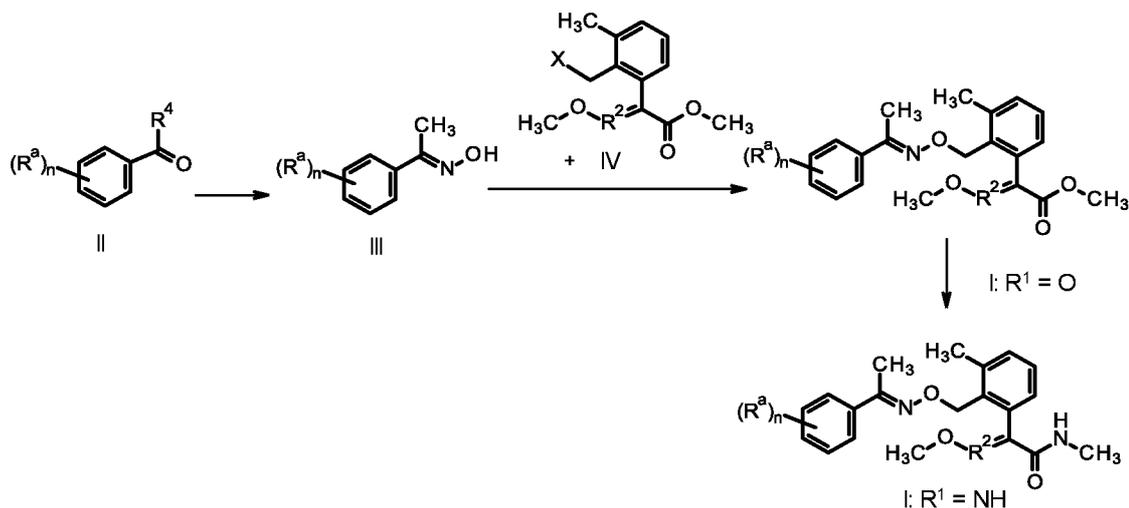
№	n	R ^a	R ³	R ⁴
A-185	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CHF ₂
A-186	1	4-CN	CH ₃	CHF ₂
A-187	0	-	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-188	1	2-CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-189	1	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-190	1	2-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-191	1	2-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-192	1	2-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-193	1	2-C≡CH	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-194	1	2-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-195	1	2-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-196	1	2- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-197	1	2-CN	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-198	1	3-CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-199	1	3-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-200	1	3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-201	1	3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-202	1	3-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-203	1	3-C≡CH	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-204	1	3-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-205	1	3-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-206	1	3- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-207	1	3-CN	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-208	1	4-CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-209	1	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-210	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-211	1	4-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-212	1	4-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-213	1	4-C≡CH	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-214	1	4-C≡CCH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-215	1	4-C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-216	1	4- C(=NOCH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅
A-217	1	4-CN	CH ₃	CH ₂ C ₃ H ₅

Синтез

Соединения могут быть получены различными путями по аналогии с известными способами предшествующего уровня техники (например, EP 463488) и преимущественно путем синтеза, показанного на следующих Схемах 1-4 и в экспериментальной части данной заявки.

5 Подходящий способ получения соединений I изображен на Схеме 1.

Схема 1:

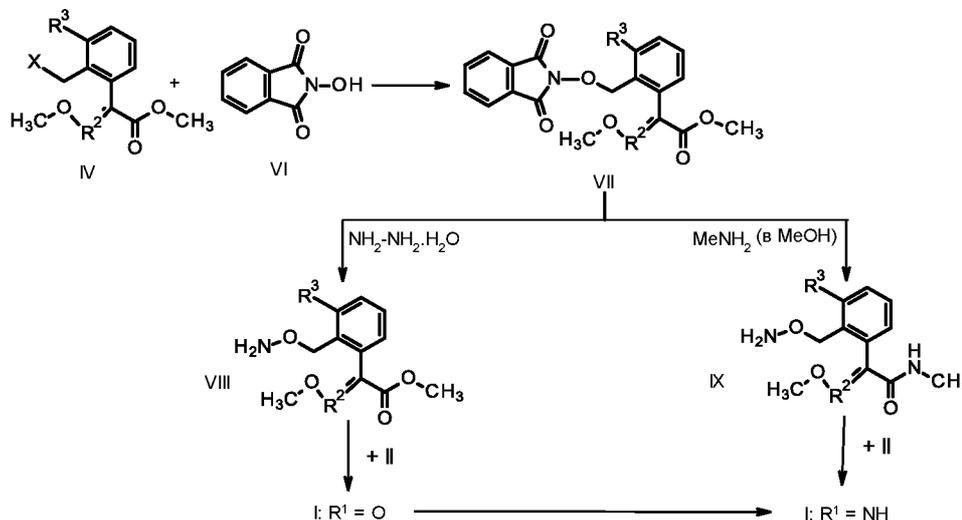


Он начинается с превращения кетона в соответствующий оксим с использованием гидрохлорида гидроксиламина и основания, такого как пиридин, гидроксид натрия или ацетат натрия, в полярных растворителях, таких как метанол, смесь метанол-вода или этанол при температурах реакции от 60 до 100°C, предпочтительно при приблизительно 65°C. В случае, когда была получена смесь E/Z, изомеры могли бы быть разделены методами очистки, известными в данной области техники (например, колоночной хроматографией, кристаллизацией, дистилляцией и т.д.). Затем проводят сочетание с промежуточным соединением IV, где X представляет собой уходящую группу, такую как галоген, толуол- и метансульфонаты, предпочтительно X представляет собой Cl или Br, в основных условиях с использованием, например, гидроксида натрия, карбоната цезия или карбоната калия в качестве основания и с использованием органического растворителя, такого как диметилформамид (ДМФА) или ацетонитрил, карбонат цезия в качестве основания и ацетонитрил в качестве растворителя, при комнатной температуре (КТ) приблизительно 24°C. Сложноэфирное соединение I, где R¹ представляет собой O, может быть превращено в амид формулы I, где R¹ представляет собой

NH путем реакции с метиламином (предпочтительно 40% водн. раствор) с использованием тетрагидрофурана (ТГФ) в качестве растворителя при КТ.

Другой общий способ получения соединений I изображен на Схеме 2.

Схема 2:



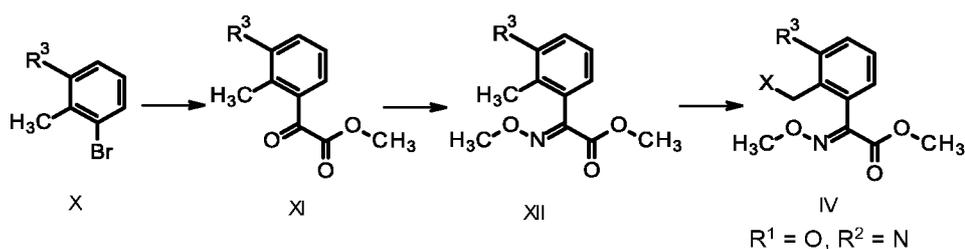
5

Промежуточное соединение IV подвергают взаимодействию с N-гидроксисукцимидом VI с использованием основания, такого как триэтиламин в ДМФА. Температура реакции обычно составляет от 50 до 70 °С, предпочтительно приблизительно 70 °С. Превращение в соответствующий O-бензилгидроксиламин, промежуточное соединение VIII, было достигнуто за счет удаления фталиimidной группы, предпочтительно с использованием гидразингидрата в метаноле в качестве растворителя при 25 °С. В качестве альтернативы, удаление фталиimidной группы с использованием метиламина в метаноле в качестве растворителя при 25 °С может обеспечить промежуточное соединение IX. Промежуточное соединение VIII и промежуточное соединение IX соответственно можно конденсировать с кетонами, используя уксусную кислоту или пиридин в метаноле в качестве растворителя при температуре от 50 до 65 °С. В качестве альтернативы, конденсацию можно также проводить с этоксидом титана (IV) (Ti(OEt)₄) с использованием ТГФ в качестве растворителя при температуре приблизительно 70 °С. Желаемый продукт обычно сопровождается нежелательным изомером, который можно удалить, например, с помощью колоночной хроматографии, кристаллизации.

20

Общий способ получения промежуточного соединения I изображен на Схеме 3.

Схема 3:



Соединение XI может быть получено из X литий-галогенным обменом или генерированием реактива Гриньяра и дальнейшей реакцией с диметилксалатом или хлорметилксалатом в присутствии растворителя. Предпочтительным растворителем является ТГФ, 2-метил-ТГФ, а температура может составлять от -70 до -78 °С. Превращение промежуточного соединения XI в промежуточное соединение XII может быть достигнуто с использованием гидрохлорида N-метилгидроксиламина и основания, такого как пиридин или ацетат натрия, в полярных растворителях, таких как метанол. Температура реакции предпочтительно составляет приблизительно 65 °С. Обычно получают смесь *E/Z*, изомеры можно разделить методами очистки, известными в данной области техники (например, колоночной хроматографией, кристаллизацией).

Бромирование промежуточного соединения XII дает желаемое промежуточное соединение IV, где R¹ представляет собой O и R² = N. Эта реакция промежуточного соединения XII с N-бромсукцинимидом в растворителях, таких как четыреххлористый углерод, хлорбензол, ацетонитрил, с использованием радикальных инициаторов, таких как 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил) или азобисизобутиронитрил, и проводят при температуре от 70 до 100 °С.

Предпочтительным радикальным инициатором является 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил), предпочтительный растворитель - хлорбензол и предпочтительная температура 80 °С.

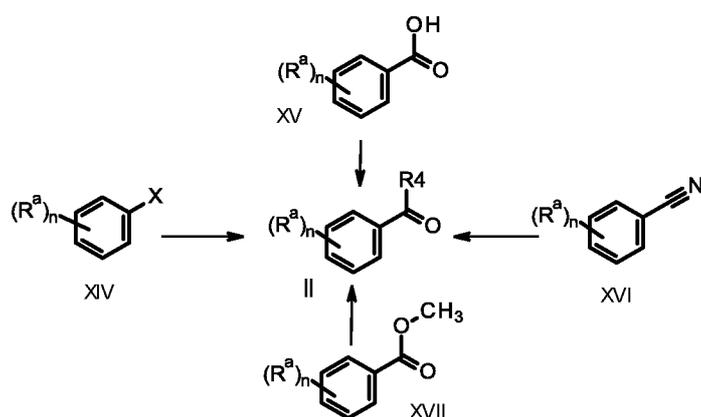
Синтез соединений, содержащих разные заместители R³, происходит в той же последовательности, что и на Схеме 3, где R³ представляет собой бром.

Сочетание промежуточного соединения III с промежуточным соединением IV, где R³ представляет собой бром, дает соединение I, как описано выше. Используя стандартные химические реакции, такие как реакция Сузуки или Стилла, бромгруппа может быть превращена, например, в другие заместители R³, такие как циклоалкил, алкокси и алкенил. Дополнительные превращения,

например, этенила, обеспечивают соединения I с другими заместителями R³, такими как этил, CN и галогеналкил.

Большинство кетонов общей формулы II были коммерчески доступны, однако для кетонов, которые не были коммерчески доступны, их получение осуществляли на предприятии с использованием способов, известных в предшествующем уровне техники. На схеме 4 показаны различные известные в литературе методы синтеза этих кетонов.

Схема 4:



Кетон II может быть получен из соответствующих галогенсодержащих предшественников XIV, где X предпочтительно представляет собой бром или йод. Литий-галогенный обмен (J Org Chem, 1998, 63 (21), 7399-7407) в соединении XIII с использованием н-бутиллития или синтез соответствующего реактива Гриньяра (Nature Comm, 2017, 8(1), 1-7) с использованием ТГФ в качестве растворителя, и последующая реакция с N-метокси-N-метилацетамидом при температуре примерно от -70 до -78 °С может дать кетон II. В качестве альтернативы, реакция сочетания соединения XIV и трибутил(1-этоксивинил)станнана в присутствии катализатора на основе переходного металла, предпочтительно палладия, с подходящими лигандами в растворителе, таком как диоксан, и при температуре реакции приблизительно 100°С, с последующей обработкой 1 н. HCl может дать кетон II (Org Lett, 2016, 18(7), 1630-1633, WO 2018/115380). Реакция XIV с виниловым эфиром 1,4-бутандиола в присутствии катализатора на основе переходного металла, предпочтительно палладия с подходящими лигандами и растворителем, таким как 1,2-пропандиол, и основанием, таким как карбонат натрия, и при температуре реакции приблизительно 120 °С с последующей обработкой 1 н. HCl может обеспечить

кетон II (Chem A Eur J, 2008, 14(18), 5555-5566). В другом методе используются кислотные соединения XV, которые могут быть превращены в соответствующий амид Вейнреба или сложный эфир карбоновой кислоты XVII, и последующая реакция с бромидом метилмагнием (MeMgBr) в растворителе, таком как ТГФ, при температурах от -78 до 0 °С, предпочтительно 0 °С, чтобы обеспечить кетон II. В другом методе используется реакция нитрила XVI с MeMgBr, которую проводят в растворителе, таком как ТГФ или толуол, предпочтительно ТГФ, и температура реакции составляет от 25 до 60 °С, предпочтительно 60 °С, с последующей обработкой 1н. HCl (Eur J Med Chem, 2015, 102, 582-593).

10 Соединения I и их композиции, соответственно, пригодны в качестве фунгицидов, эффективных против широкого спектра фитопатогенных грибов, включая почвенные грибы, в частности из классов *Plasmodiophoromycetes*, *Peronosporomycetes* (syn. *Oomycetes*), *Chytridiomycetes*, *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes*, и *Deuteromycetes* (син. *Fungi imperfecti*). Их можно
15 использовать при защите растений в качестве некорневых фунгицидов, фунгицидов для протравливания семян и почвенных фунгицидов.

Соединения I и их композиции предпочтительно пригодны для борьбы с фитопатогенными грибами на различных культурных растениях, таких как злаки, например, пшеница, рожь, ячмень, тритикале, овес или рис; свекла,
20 фрукты, бобовые растения, такие как соя, масличные растения, тыквенные, волокнистые растения, цитрусовые, овощи, лавровые растения, энергетические и сырьевые растения, кукуруза; табак; орехи; кофе; чай; бананы; виноградные лозы (столовый виноград и виноградный сок виноградной лозы); натуральные каучуковые растения; или декоративные и лесные растения; на материале для
25 размножения растений, таком как семена; и на посевном материале этих растений.

В соответствии с изобретением все вышеперечисленные культивируемые растения включают все виды, подвиды, варианты, сорта и/или гибриды, которые относятся к соответствующим культивируемым растениям, включая, помимо
30 прочего, озимые и яровые сорта, в частности, у злаков, таких как пшеница и ячмень, а также рапс, например, озимая пшеница, яровая пшеница, озимый ячмень и т.д.

Кукуруза также известна как индийская кукуруза или маис (*Zea mays*), которая включает в себя все виды кукурузы, такие как полевая кукуруза и

сладкая кукуруза. В соответствии с изобретением все сорта или разновидности сои включают, в частности, индетерминантные и детерминантные сорта или разновидности.

5 Термин «культивируемые растения» следует понимать как включающий растения, которые были модифицированы путем мутагенеза или генной инженерии для придания растению нового признака или для модификации уже имеющегося признака.

10 Соединения I и их композиции, соответственно, особенно пригодны для борьбы со следующими возбудителями заболеваний растений: ржавчины на сое и злаках (например, *Phakopsora pachyrhizi* и *P. meibomia* на сое; *Puccinia tritici* и *P. striiformis* на пшенице); плесень на культурах специального назначения, сое, масличном рапсе и подсолнухах (например, *Botrytis cinerea* на клубнике и винограде, *Sclerotinia sclerotiorum*, *S. minor* и *S. rolfsii* на масличном рапсе, подсолнухах и сое); фузариозные заболевания на злаках (например, *Fusarium culmorum* и *F. graminearum* на пшенице); ложная мучнистая роса на культурах специального назначения (например, *Plasmopara viticola* на виноградных лозах, *Phytophthora infestans* на картофеле); мучнистая роса на культурах специального назначения и злаках (например, *Uncinula necator* на винограде, *Erysiphe spp.* на различных культурах специального назначения, *Blumeria graminis* на злаках);
 20 пятнистость листьев на злаках, сое и кукурузе (например, *Septoria tritici* и *S. nodorum* на злаках, *S. glycines* на сое, *Cercospora spp.* на кукурузе и сое).

Соединения I и их композиции, соответственно, также подходят для борьбы с вредными микроорганизмами при защите хранимых продуктов или урожая и при защите материалов.

25 Соединения I применяют как таковые или в виде композиций для обработки грибов, растений, материалов для размножения растений, таких как семена; почвы, поверхностей, материалов или помещения, которые необходимо защитить от грибкового поражения, фунгицидно эффективным количеством активных веществ. Применение можно проводить как до, так и после заражения
 30 растений, материалов для размножения растений, таких как семена; почвы, поверхностей, материалов или помещений грибами.

Агрохимическая композиция содержит фунгицидно эффективное количество соединения I. Термин «фунгицидно эффективное количество» означает количество композиции или соединения I, достаточное для борьбы с

вредоносными грибами на культивируемых растениях или для защиты хранящихся продуктов или урожая или материалов, и которое не приводит к существенному повреждению обработанных растений, обработанных хранящихся продуктов или урожая или обработанных материалов. Такое количество может варьироваться в широком диапазоне и зависит от различных факторов, таких как виды грибов, подлежащие контролю, обработанное культивируемое растение, хранящийся продукт, урожай или материал, климатические условия и конкретное используемое соединение I.

Материалы для размножения растений могут быть обработаны соединением I как таковым или композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение I, профилактически, либо во время, либо перед посадкой или трансплантацией.

Пользователь наносит агрохимическую композицию обычно из устройства для предварительного дозирования, ранцевого опрыскивателя, распылительного прибора, самолета с опрыскивателем или системы орошения. Обычно агрохимическую композицию готовят из воды, буфера и/или других вспомогательных веществ до желаемой концентрации применения, и таким образом получают готовый к использованию раствор для опрыскивания или агрохимическую композицию в соответствии с изобретением. Обычно на гектар сельскохозяйственной полезной площади наносится от 20 до 2000 литров, предпочтительно от 50 до 400 литров готовых растворов для опрыскивания.

Соединения I, их N-оксиды и соли могут быть превращены в обычные типы агрохимических композиций, например, растворы, эмульсии, суспензии, дусты, порошки, пасты, гранулы, прессовки, капсулы и их смеси. Примерами для типов составов (см. "Catalogue of pesticide formulation types и international coding system", Technical Monograph № 2, 6th Ed. May 2008, CropLife International) являются суспензии (например, SC, OD, FS), эмульгируемые концентраты (например, EC), эмульсии (например, EW, EO, ES, ME), капсулы (например, CS, ZC), пасты, пастилки, смачивающиеся порошки или дусты (например, WP, SP, WS, DP, DS), прессовки (например, BR, TB, DT), гранулы (например, WG, SG, GR, FG, GG, MG), инсектицидные изделия (например, LN), а также гелевые составы для обработки материалов для размножения растений, таких как семена (например, GF). Композиции готовят известным способом, таким как описанный Mollet и Grubemann, Formulation technology, Wiley VCH, Weinheim, 2001; или Knowles, New developments in crop protection product formulation, Agrow Reports

DS243, T&F Informa, London, 2005. Изобретение также относится к агрохимическим композициям, содержащим вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение I. Подходящими вспомогательными веществами являются растворители, жидкие носители, твердые носители или наполнители, поверхностно-активные вещества, диспергаторы, эмульгаторы, смачиватели, адьюванты, солюбилизаторы, усилители проникновения, защитные коллоиды, адгезивные агенты, загустители, увлажнители, репелленты, аттрактанты, стимуляторы поедания, компатибилизаторы, бактерициды, антифризы, антивспениватели, красители, усилители клейкости и связующие вещества.

10 Агрохимические композиции, как правило, содержат от 0,01 до 95 %, предпочтительно от 0,1 до 90 %, более предпочтительно от 1 до 70 %, а в частности от 10 до 60 % по массе активного вещества (например, по меньшей мере одного соединения I). Кроме того, агрохимические композиции обычно содержат от 5 до 99,9 %, предпочтительно от 10 до 99,9 %, более
15 предпочтительно от 30 до 99 %, и в частности от 40 до 90 % по массе по меньшей мере одного вспомогательного вещества.

При использовании при защите растений количества вносимых активных веществ составляют, в зависимости от желаемого эффекта, от 0,001 до 2 кг на га, предпочтительно от 0,005 до 2 кг на га, более предпочтительно от 0,05 до 0,9 кг на га, и в частности от 0,1 до 0,75 кг/га.

При обработке материалов для размножения растений, таких как семена, например, путем опыливания, покрытия или замачивания, количество активного вещества как правило составляет от 0,1 до 1000 г, предпочтительно от 1 до 1000 г, предпочтительно от 1 до 100 г и наиболее предпочтительно от 5 до 100 г на
25 100 кг материала для размножения растений (предпочтительно семян).

Различные типы масел, смачивающих веществ, адьювантов, удобрений или питательных микроэлементов, а также дополнительные пестициды (например, фунгициды, регуляторы роста, гербициды, инсектициды, антидоты) могут быть добавлены к соединениям I или их композициям в виде премиксов или только
30 непосредственно перед использованием (баковая смесь). Эти агенты могут быть смешаны с композициями согласно изобретению в массовом соотношении от 1:100 до 100:1, предпочтительно от 1:10 до 10:1.

Смешивание соединений I или композиций, содержащих их в используемой форме в качестве фунгицидов, с другими фунгицидами во многих случаях

приводит к расширению спектра фунгицидного действия или к предотвращению развития устойчивости к фунгицидам. Кроме того, во многих случаях достигаются синергетические эффекты (синергические смеси).

Следующий список пестицидов II, в сочетании с которыми можно использовать соединения I, предназначен для иллюстрации возможных комбинаций, но не ограничивает их:

А) Ингибиторы дыхания

- Ингибиторы комплекса III в сайте Qo: азоксистробин (А.1.1), куметоксистробин (А.1.2), кумоксистробин (А.1.3), димоксистробин (А.1.4), энестробурин (А.1.5), фенаминстробин (А.1.6), феноксистробин/флуфеноксистробин (А.1.7), флуоксастробин (А.1.8), крезоксим-метил (А.1.9), мандестробин (А.1.10), метоминостробин (А.1.11), оризастробин (А.1.12), пикоксистробин (А.1.13), пиракlostробин (А.1.14), пираметостробин (А.1.15), пираоксистробин (А.1.16), трифлуксистробин (А.1.17), 2-(2-(3-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-аллилиденаминооксиметил)-фенил)-2-метоксиимино-*N*-метил-ацетамид (А.1.18), пирибенкарб (А.1.19), триклопирикарб/хлординкарб (А.1.20), фамоксадон (А.1.21), фенамидон (А.1.21), метил-*N*-[2-[(1,4-диметил-5-фенил-пиразол-3-ил)оксиметил]фенил]-*N*-метокси-карбамат (А.1.22), метилтетрапрол (А.1.25), (*Z*,*2E*)-5-[1-(2,4-дихлорфенил)пиразол-3-ил]-окси-2-метоксиимино-*N*,3-диметил-пент-3-ен (А.1.34), (*Z*,*2E*)-5-[1-(4-хлорфенил)пиразол-3-ил]окси-2-метоксиимино-*N*,3-диметил-пент-3-енамид (А.1.35), пириминостробин (А.1.36), бифуджунжи (А.1.37), метиловый эфир 2-(орто-((2,5-диметилфенил-оксиметилен)фенил)-3-метокси-акриловой кислоты (А.1.38);

- ингибиторы комплекса III в сайте Qi: циазофамид (А.2.1), амисульбром (А.2.2), [(6*S*,7*R*,8*R*)-8-бензил-3-[(3-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбонил)амино]-6-метил-4,9-диоксо-1,5-диоксо-7-ил] 2-метилпропаноат (А.2.3), фенпиоксамид (А.2.4), флорилпиоксамид (А.2.5), метарилпиоксамид (А.2.6);

- ингибиторы комплекса II: беноданил (А.3.1), бензовиндифлупир (А.3.2), биксафен (А.3.3), боскалид (А.3.4), карбоксин (А.3.5), фенфурам (А.3.6), флуопирам (А.3.7), флутоланил (А.3.8), флуксапироксад (А.3.9), фураметпир (А.3.10), изофетамид (А.3.11), изопиразам (А.3.12), мепронил (А.3.13), оксикарбоксин (А.3.14), пенфлуфен (А.3.15), пентиопирад (А.3.16), пидифлуметофен (А.3.17), пиразифлумид (А.3.18), седаксан (А.3.19),

теклофталам (А.3.20), тифлузамид (А.3.21), инпирфлуксам (А.3.22),
 пирапропоин (А.3.23), флуиндапир (А.3.28), N-[2-[2-хлор-4-
 (трифторметил)фенокси]фенил]-3-(дифторметил)-5-фтор-1-метил-пиразол-4-
 карбоксамид (А.3.29), метил (*E*)-2-[2-[(5-циано-2-метил-фенокси)метил]фенил]-
 5 3-метокси-проп-2-еноат (А.3.30), изофлуципрам (А.3.31), 2-(дифторметил)-*N*-
 (1,1,3-триметил-индан-4-ил)пиридин-3-карбоксамид (А.3.32), 2-(дифторметил)-
N-[(3*R*)-1,1,3-триметилиндан-4-ил]пиридин-3-карбоксамид (А.3.33), 2-
 (дифторметил)-*N*-(3-этил-1,1-диметил-индан-4-ил)пиридин-3-карбоксамид
 (А.3.34), 2-(дифторметил)-*N*-[(3*R*)-3-этил-1,1-диметил-индан-4-ил]пиридин-3-
 10 карбоксамид (А.3.35), 2-(дифторметил)-*N*-(1,1-диметил-3-пропил-индан-4-
 ил)пиридин-3-карбоксамид (А.3.36), 2-(дифторметил)-*N*-[(3*R*)-1,1-диметил-3-
 пропил-индан-4-ил]пиридин-3-карбоксамид (А.3.37), 2-(дифторметил)-*N*-(3-
 изобутил-1,1-диметил-индан-4-ил)пиридин-3-карбоксамид (А.3.38), 2-
 (дифторметил)-*N*-[(3*R*)-3-изобутил-1,1-диметил-индан-4-ил]пиридин-3-
 15 карбоксамид (А.3.39) циклобутрифлурам (А.3.24);

- другие ингибиторы дыхания: дифлуметорим (А.4.1); нитрофильные
 производные: бинапакрил (А.4.2), динобутон (А.4.3), динокап (А.4.4), флуазинам
 (А.4.5), мептилдинокап (А.4.6), феримзон (А.4.7); металлоорганические
 соединения: соли фентина, например, фентин-ацетат (А.4.8), хлорид фентина
 20 (А.4.9) или гидроксид фентина (А.4.10); аметоктрадин (А.4.11); силтиофам
 (А.4.12);

В) Ингибиторы биосинтеза стеролов (фунгициды SBI)

- Ингибиторы С14-деметилазы: триазолы: азаконазол (В.1.1), битертанол
 (В.1.2), бромуконазол (В.1.3), ципроконазол (В.1.4), дифеноконазол (В.1.5),
 25 диниконазол (В.1.6), диниконазол-М (В.1.7), эпоксиконазол (В.1.8),
 фенбуконазол (В.1.9), флуквинконазол (В.1.10), флусилазол (В.1.11),
 флутриафол (В.1.12), гексаконазол (В.1.13), имибенконазол (В.1.14), ипконазол
 (В.1.15), метконазол (В.1.17), миклобутанил (В.1.18), окспоконазол (В.1.19),
 паклобутразол (В.1.20), пенконазол (В.1.21), пропиконазол (В.1.22),
 30 протиоконазол (В.1.23), симеконазол (В.1.24), тебуконазол (В.1.25),
 тетраконазол (В.1.26), триадимефон (В.1.27), триадименол (В.1.28),
 тритиконазол (В.1.29), униконазол (В.1.30), 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-
 (тетразол-1-ил)-1-[5-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-пиридил]пропан-2-ол
 (В.1.31), 2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(тетразол-1-ил)-1-[5-[4-

(трифторметокси)фенил]-2-пиридил]пропан-2-ол (В.1.32), флуокситиоконазол (В.1.33), ипфентрифлуконазол (В.1.37), мефентрифлуконазол (В.1.38), (2*R*)-2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, (2*S*)-2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, 2-(хлорметил)-2-метил-5-(*n*-толилметил)-1-(1,2,4-триазол-1-илметил)циклопентанол (В.1.43); имидазолы: имазалил (В.1.44), пефуразоат (В.1.45), прохлораз (В.1.46), трифлумизол (В.1.47); пиримидины, пиридины, пиперазины: фенаримол (В.1.49), пирифенокс (В.1.50), трифорин (В.1.51), [3-(4-хлор-2-фтор-фенил)-5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-4-ил]-(3-пиридил)метанол (В.1.52), 4-[[6-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-пиридил]окси]бензонитрил (В.1.53), 2-[6-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)-3-пиридил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (В.1.54), 2-[6-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)-3-пиридил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (В.1.55);

15 - Ингибиторы дельта-14-редуктазы: альдиморф (В.2.1), додеморф (В.2.2), додеморф-ацетат (В.2.3), фенпропиморф (В.2.4), тридеморф (В.2.5), фенпропидин (В.2.6), пипералин (В.2.7), спироksamин (В.2.8);

- Ингибиторы 3-кеторедуктазы: фенгексамид (В.3.1);

- Другие ингибиторы биосинтеза стеролов: хлорфеномизол (В.4.1);

20 С) Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

- фениламины или ациламинокислотные фунгициды: беналаксил (С.1.1), беналаксил-М (С.1.2), киралаксил (С.1.3), металаксил (С.1.4), металаксил-М (С.1.5), офурац (С.1.6), оксадиксил (С.1.7);

25 - другие ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот: гимексазол (С.2.1), октилинон (С.2.2), оксолиновая кислота (С.2.3), бупиримат (С.2.4), 5-фторцитозин (С.2.5), 5-фтор-2-(*p*-толилметокси)пиримидин-4-амин (С.2.6), 5-фтор-2-(4-фторфенилметокси)пиримидин-4-амин (С.2.7), 5-фтор-2-(4-хлорфенилметокси)пиримидин-4-амин (С.2.8);

Д) Ингибиторы клеточного деления и цитоскелета

30 - ингибиторы тубулина: беномил (D.1.1), карбендазим (D.1.2), фуберидазол (D.1.3), тиабендазол (D.1.4), тиофанат-метил (D.1.5), пиридахлометил (D.1.6), *N*-этил-2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]бутанамид (D.1.8), *N*-этил-2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-2-метилсульфанил-ацетамид (D.1.9), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-*N*-(2-фторэтил)бутанамид (D.1.10), 2-[(3-

этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-*N*-(2-фторэтил)-2-метокси-ацетамид (D.1.11), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-*N*-пропил-бутанамид (D.1.12), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-2-метокси-*N*-пропил-ацетамид (D.1.13), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-2-метилсульфанил-*N*-пропил-ацетамид (D.1.14), 2-[(3-этинил-8-метил-6-хинолил)окси]-*N*-(2-фторэтил)-2-метилсульфанил-ацетамид (D.1.15), 4-(2-бром-4-фтор-фенил)-*N*-(2-хлор-6-фтор-фенил)-2,5-диметил-пиразол-3-амин (D.1.16);

- другие ингибиторы клеточного деления: дизтофенкарб (D.2.1), этабоксам (D.2.2), пенцикурон (D.2.3), флуопиколит (D.2.4), зоксамид (D.2.5), метрафенон (D.2.6), пириофенон (D.2.7), фенамакрил (D.2.8);

Е) Ингибиторы синтеза аминокислот и белков

- ингибиторы синтеза метионина: ципродинил (E.1.1), мепанипирим (E.1.2), пириметанил (E.1.3);

- ингибиторы синтеза белка: бластицидин-S (E.2.1), казугамицин (E.2.2), казугамицин гидрохлорид-гидрат (E.2.3), милдиомицин (E.2.4), стрептомицин (E.2.5), окситетрациклин (E.2.6);

Ф) Ингибиторы сигнальной трансдукции

- Ингибиторы MAP/гистидинкиназы: фторимид (F.1.1), ипродион (F.1.2), процимидон (F.1.3), винклозолин (F.1.4), флудиоксонил (F.1.5);

- Ингибиторы G-белка: хиноксифен (F.2.1);

Г) Ингибиторы синтеза липидов и мембран

- Ингибиторы биосинтеза фосфолипидов: эдифенфос (G.1.1), ипробенфос (G.1.2), пирозофос (G.1.3), изопротиолан (G.1.4);

- пероксидное окисление липидов: диклоран (G.2.1), квинтозен (G.2.2), текназен (G.2.3), толклофос-метил (G.2.4), бифенил (G.2.5), хлорнеб (G.2.6), этридазол (G.2.7), тиазол цинка (G.2.8);

- биосинтез фосфолипидов и отложение клеточной стенки: диметоморф (G.3.1), флуморф (G.3.2), мандипропамид (G.3.3), пириморф (G.3.4), бентиаваликарб (G.3.5), ипроваликарб (G.3.6), валифеналат (G.3.7);

- соединения, влияющие на проницаемость клеточных мембран и жирные кислоты: пропамокарб (G.4.1);

- ингибиторы оксистерол-связывающего белка: оксатиапипролин (G.5.1), флуоксапипролин (G.5.3), 4-[1-[2-[3-(дифторметил)-5-метил-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-*N*-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.4), 4-[1-

[2-[3,5-бис(дифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-*N*-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.5), 4-[1-[2-[3-(дифторметил)-5-(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-*N*-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.6), 4-[1-[2-[5-циклопропил-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-*N*-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.7), 4-[1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-*N*-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.8), 4-[1-[2-[5-(дифторметил)-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-*N*-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.9), 4-[1-[2-[3,5-бис(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-*N*-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.10), (4-[1-[2-[5-циклопропил-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]-*N*-тетралин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (G.5.11);

Н) Ингибиторы с многосайтовым действием

- неорганические активные вещества: бордоская жидкость (Н.1.1), медь (Н.1.2), ацетат меди (Н.1.3), гидроксид меди (Н.1.4), хлорокись меди (Н.1.5), сульфат меди основной (Н.1.6).), сера (Н.1.7);

- тио- и дитиокарбаматы: фербам (Н.2.1), манкозеп (Н.2.2), манеб (Н.2.3), метам (Н.2.4), метирам (Н.2.5), пропинеб (Н.2.6), тирам (Н.2.6). .2.7), зинеб (Н.2.8), зирам (Н.2.9);

20 - хлорорганические соединения: анилазин (Н.3.1), хлорталонил (Н.3.2), каптафол (Н.3.3), каптан (Н.3.4), фолпет (Н.3.5), дихлофлуанид (Н.3.6), дихлорфен (Н.3.7).), гексахлорбензол (Н.3.8), пентахлорфенол (Н.3.9) и его соли, фталид (Н.3.10), толилфлуанид (Н.3.11);

25 - гуанидины и другие: гуанидин (Н.4.1), додин (Н.4.2), додиновое свободное основание (Н.4.3), гуазатин (Н.4.4), гуазатин-ацетат (Н.4.5), иминоктадин (Н.4.6), иминоктадин-триацетат (Н.4.7), иминоктадин-трис(альбезилат) (Н.4.8), дитианон (Н.4.9), 2,6-диметил-1*H*,5*H*-[1,4]дитиино[2,3-с:5,6-с']дипиррол-1,3,5,7(2*H*,6*H*)-тетраон (Н.4.10);

И) Ингибиторы синтеза клеточной стенки

30 - ингибиторы синтеза глюкана: валидамицин (I.1.1), полиоксин В (I.1.2);

- ингибиторы синтеза меланина: пироквилон (I.2.1), трициклазол (I.2.2), карпропамид (I.2.3), дицикломет (I.2.4), феноксанил (I.2.5);

Ж) Индукторы защиты растений

- ацибензолар-S-метил (J.1.1), пробеназол (J.1.2), изотианил (J.1.3), тиадинил (J.1.4), прогексадион-кальций (J.1.5); фосфонаты: фосетил (J.1.6), фосетил-алюминий (J.1.7), фосфористая кислота и ее соли (J.1.8), фосфонат кальция (J.1.11), фосфонат калия (J.1.12), бикарбонат калия или натрия (J.1.9), 4-циклопропил-N-(2,4-диметоксифенил)тиадиазол-5-карбоксамид (J.1.10);
- 5 К) Неизвестный способ действия
- бронопол (K.1.1), хинометионат (K.1.2), цифлуфенамид (K.1.3), цимоксанил (K.1.4), дазомет (K.1.5), дебакарб (K.1.6), диклоцимет (K.1.7), дикломезин (K.1.8), дифензокват (K.1.9), дифензокват-метилсульфат (K.1.10),
- 10 дифениламин (K.1.11), фенитропан (K.1.12), фенпиразамин (K.1.13), флуметовеер (K.1.14), флуметилсульфорим (K.1.60), флусульфамид (K.1.15), флутанил (K.1.16), гарпин (K.1.17), метасульфокарб (K.1.18), нитрапирин (K.1.19), нитротал-изопропил (K.1.20), толпрокарб (K.1.21), оксин-медь (K.1.22), проквиазид (K.1.23), себоктиламин (K.1.61), тебуфлоквин (K.1.24), теклофталам
- 15 (K.1.25), триазоксид (K.1.26), N'-(4-(4-хлор-3-трифторметил-фенокси)-2,5-диметил-фенил)-N-этил-N-метил формамидин (K.1.27), N'-(4-(4-фтор-3-трифторметил-фенокси)-2,5-диметил-фенил)-N-этил-N-метил формамидин (K.1.28), N'-[4-[[3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-тиадиазол-5-ил]окси]-2,5-диметил-фенил]-N-этил-N-метил-формамидин (K.1.29), N'-(5-бром-6-индан-2-илокси-2-метил-3-пиридил)-N-этил-N-метил-формамидин (K.1.30), N'-[5-бром-6-[1-(3,5-дифторфенил)этокси]-2-метил-3-пиридил]-N-этил-N-метил-формамидин (K.1.31), N'-[5-бром-6-(4-изопропилциклогексокси)-2-метил-3-пиридил]-N-этил-N-метил-формамидин (K.1.32), N'-[5-бром-2-метил-6-(1-фенилэтокси)-3-пиридил]-N-этил-N-метил-формамидин (K.1.33), N'-(2-метил-5-трифторметил-4-(3-триметилсиланил-пропокси)-фенил)-N-этил-N-метил
- 20 формамидин (K.1.34), N'-(5-дифторметил-2-метил-4-(3-триметилсиланил-пропокси)-фенил)-N-этил-N-метил формамидин (K.1.35), 2-(4-хлор-фенил)-N-[4-(3,4-диметокси-фенил)-изоксазол-5-ил]-2-проп-2-инилокси-ацетамид (K.1.36), 3-[5-(4-хлор-фенил)-2,3-диметил-изоксазолидин-3-ил]-пиридин (пиризоксазол)
- 25 (K.1.37), 3-[5-(4-метилфенил)-2,3-диметил-изоксазолидин-3-ил]-пиридин (K.1.38), 5-хлор-1-(4,6-диметокси-пиримидин-2-ил)-2-метил-1H-бензоимидазол (K.1.39), этил (Z)-3-амино-2-циано-3-фенил-проп-2-еноат (K.1.40), пикарбутразокс (K.1.41), пентил N-[6-[[Z)-[(1-метилтетразол-5-ил)-фенил-метиле]амино]оксиметил]-2-пиридил]карбамат (K.1.42), бут-3-инил N-[6-[[Z)-
- 30

[(1-метилтетразол-5-ил)-фенил-метиленамино]оксиметил]-2-пиридил]карбамат (К.1.43), ипфлуфеноквин (К.1.44), квинофумелин (К.1.47), бензотиазолинон (К.1.48), бромталонил (К.1.49), 2-(6-бензил-2-пиридил)хиназолин (К.1.50), 2-[6-(3-фтор-4-метокси-фенил)-5-метил-2-пиридил]хиназолин (К.1.51),
 5 дихлобентиазокс (К.1.52), *N'*-(2,5-диметил-4-феноксифенил)-*N*-этил-*N*-метил-формамидин (К.1.53), аминопирифен (К.1.54), флуопимомид (К.1.55), *N'*-[5-бром-2-метил-6-(1-метил-2-пропокси-этокси)-3-пиридил]-*N*-этил-*N*-метил-формамидин (К.1.56), *N'*-[4-(4,5-дихлортиазол-2-ил)окси-2,5-диметил-фенил]-*N*-этил-*N*-метил-формамидин (К.1.57), флуфеноксадиазам (К.1.58), *N*-метил-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензолкарботиоамид (К.1.59), *N*-метокси-*N*-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]циклопропанкарбоксамид (WO2018/177894, WO 2020/212513).

В бинарных смесях массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) как правило зависит от свойств используемых компонентов, обычно оно
 15 находится в диапазоне от 1:10,000 до 10,000:1, зачастую от 1:100 до 100:1, как правило от 1:50 до 50:1, предпочтительно от 1:20 до 20:1, более предпочтительно от 1:10 до 10:1, даже более предпочтительно от 1:4 до 4:1 и в частности от 1:2 до 2:1. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретения, массовое соотношение компонента 1) и компонента
 20 2) обычно находится в диапазоне от 1000:1 до 1:1, зачастую от 100:1 до 1:1, как правило от 50:1 до 1:1, предпочтительно от 20:1 до 1:1, более предпочтительно от 10:1 до 1:1, даже более предпочтительно от 4:1 до 1:1 и в частности от 2:1 до 1:1. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретения, массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) обычно находится в
 25 диапазоне от 20,000:1 до 1:10, зачастую от 10,000:1 до 1:1, как правило от 5,000:1 до 5:1, предпочтительно от 5,000:1 до 10:1, более предпочтительно от 2,000:1 до 30:1, даже более предпочтительно от 2,000:1 до 100:1 и в частности от 1,000:1 до 100:1. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретения, массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) обычно находится в диапазоне от 1:1 до 1:1000, зачастую от 1:1 до 1:100, как правило от
 30 1:1 до 1:50, предпочтительно от 1:1 до 1:20, более предпочтительно от 1:1 до 1:10, даже более предпочтительно от 1:1 до 1:4 и в частности от 1:1 до 1:2. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретения, массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) обычно находится в

диапазоне от 10:1 до 1:20,000, зачастую от 1:1 до 1:10,000, как правило от 1:5 до 1:5,000, предпочтительно от 1:10 до 1:5,000, более предпочтительно от 1:30 до 1:2,000, даже более предпочтительно от 1:100 до 1:2,000 и в частности от 1:100 до 1:1,000.

5 В тройных смесях, т.е. композициях, содержащих компонент 1) и компонент 2) и соединение III (компонент 3), массовое соотношение компонента 1) и компонента 2) зависит от свойств используемых активных веществ, обычно оно находится в диапазоне от 1:100 до 100:1, как правило от 1:50 до 50:1, предпочтительно от 1:20 до 20:1, более предпочтительно от 1:10 до 10:1 и в частности от 1:4 до 4:1, и массовое соотношение компонента 1) и компонента 3) 10 обычно находится в диапазоне от 1:100 до 100:1, как правило от 1:50 до 50:1, предпочтительно от 1:20 до 20:1, более предпочтительно от 1:10 до 10:1 и в частности от 1:4 до 4:1. Любые другие активные компоненты при желании добавляют в соотношении от 20:1 до 1:20 к компоненту 1). Эти соотношения 15 также подходят для смесей, применяемых при обработке семян.

Предпочтение отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из ингибиторов комплекса III в сайте Q_o в группе A), более предпочтительно выбранное из соединений (A.1.1), (A.1.4), (A.1.8), (A.1.9), (A.1.10), (A.1.12), (A.1.13), (A.1.14), (A.1.17), 20 (A.1.21), (A.1.25), (A.1.34) и (A.1.35); особенно выбранное из (A.1.1), (A.1.4), (A.1.8), (A.1.9), (A.1.13), (A.1.14), (A.1.17), (A.1.25), (A.1.34) и (A.1.35).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из ингибиторов комплекса III в сайте Q_i в группе A), более предпочтительно выбранное из соединений (A.2.1), (A.2.3), (A.2.4) и (A.2.6); особенно выбранное из (A.2.3), 25 (A.2.4) и (A.2.6).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из ингибиторов комплекса II в группе A), более предпочтительно выбранное из соединений (A.3.2), (A.3.3), (A.3.4), (A.3.7), (A.3.9), (A.3.11), (A.3.12), (A.3.15), (A.3.16), 30 (A.3.17), (A.3.18), (A.3.19), (A.3.20), (A.3.21), (A.3.22), (A.3.23), (A.3.24), (A.3.28), (A.3.31), (A.3.32), (A.3.33), (A.3.34), (A.3.35), (A.3.36), (A.3.37), (A.3.38) и (A.3.39); особенно выбранное из (A.3.2), (A.3.3), (A.3.4), (A.3.7), (A.3.9),

(A.3.12), (A.3.15), (A.3.17), (A.3.19), (A.3.22), (A.3.23), (A.3.24), (A.3.31), (A.3.32), (A.3.33), (A.3.34), (A.3.35), (A.3.36), (A.3.37), (A.3.38) и (A.3.39).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из других ингибиторов дыхания в группе А), более предпочтительно выбранное из соединений (A.4.5) и (A.4.11); в частности (A.4.11).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из ингибиторов С14-деметилазы в группе В), более предпочтительно выбранное из соединений (В.1.4), (В.1.5), (В.1.8), (В.1.10), (В.1.11), (В.1.12), (В.1.13), (В.1.17), (В.1.18), (В.1.21), (В.1.22), (В.1.23), (В.1.25), (В.1.26), (В.1.29), (В.1.33), (В.1.34), (В.1.37), (В.1.38), (В.1.43), (В.1.46), (В.1.53), (В.1.54) и (В.1.55); особенно выбранные из (В.1.5), (В.1.8), (В.1.10), (В.1.17), (В.1.22), (В.1.23), (В.1.25), (В.1.33), (В.1.34), (В.1.37), (В.1.38), (В.1.43) и (В.1.46).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы ингибиторов дельта-14-редуктазы. В), более предпочтительно выбранное из соединений (В.2.4), (В.2.5), (В.2.6) и (В.2.8); в частности (В.2.4).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из фениламинов и ациламинокислотных фунгицидов в группе С), более предпочтительно выбранное из соединений (С.1.1), (С.1.2), (С.1.4) и (С.1.5); особенно выбранное из (С.1.1) и (С.1.4).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из других ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот в группе С), более предпочтительно выбранное из соединений (С.2.6), (С.2.7) и (С.2.8).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы D), более предпочтительно выбранное из соединений (D.1.1), (D.1.2), (D.1.5), (D.2.4) и (D.2.6); особенно выбранное из (D.1.2), (D.1.5) и (D.2.6).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы E), более

предпочтительно выбранное из соединений (E.1.1), (E.1.3), (E.2.2) и (E.2.3); в частности (E.1.3).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы F), более предпочтительно выбранное из соединений (F.1.2), (F.1.4) и (F.1.5).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы G), более предпочтительно выбранное из соединений (G.3.1), (G.3.3), (G.3.6), (G.5.1), (G.5.3), (G.5.4), (G.5.5), G.5.6), G.5.7), (G.5.8), (G.5.9), (G.5.10) и (G.5.11); особенно выбранное из (G.3.1), (G.5.1) и (G.5.3).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы H), более предпочтительно выбранное из соединений (H.2.2), (H.2.3), (H.2.5), (H.2.7), (H.2.8), (H.3.2), (H.3.4), (H.3.5), (H.4.9) и (H.4.10); особенно выбранное из (H.2.2), (H.2.5), (H.3.2), (H.4.9) и (H.4.10).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы I), более предпочтительно выбранное из соединений (I.2.2) и (I.2.5).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы J), более предпочтительно выбранное из соединений (J.1.2), (J.1.5), (J.1.8), (J.1.11) и (J.1.12); в частности (J.1.5).

Предпочтение также отдается смесям, включающим в качестве компонента 2) по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы K), более предпочтительно выбранное из соединений (K.1.41), (K.1.42), (K.1.44), (K.1.47), (K.1.57), (K.1.58) и (K.1.59); особенно выбранное из (K.1.41), (K.1.44), (K.1.47), (K.1.57), (K.1.58) и (K.1.59).

Композиции, содержащие смеси активных ингредиентов, могут быть приготовлены обычными способами, например, способами, указанными для композиций соединений I.

Примеры:

Процесс синтеза

Пример 1: Метил (2E)-2-[2-[[E)-3-(2-фторфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат



Стадия 1: 1-(2-Фторфенил)этанон оксим

1-(2-фторфенил)этанон (10 г, 1.0 экв.) вносили в метанол (300 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (7.54 г, 1.8 экв.). По каплям добавляли пиридин (33.45 г, 2 экв.) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Метанол упаривали в вакууме. Сырую массу разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой снова промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с помощью 0% - 20% этилацетата (EtOAc) в гептане. Упаривание растворителя давало 8 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 72%). ¹H ЯМР 300 МГц, ДМСО-d₆: δ 11.4 (s, 1 H), 7.46-7.41 (m, 2 H), 7.27-7.23 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).

Стадия 2: Этил (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(2-фторфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (Прим. 2)

1-(2-фторфенил)этанон оксим (0.3 г, 3 экв.) вносили в диметилформамид (ДМФА, 5 мл) и добавляли Cs₂CO₃ (3.27 г, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре (КТ; при приблизительно 25 °С) и затем добавляли метил (2*E*)-2-[2-(бромметил)-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (0.6 г, 3.02 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 32 ч и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (45 мл) и продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 35 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 35-20% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0.328 г, выход 45%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 7.56 –

7.36 (m, 2H), 7.33 – 7.32 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 6.2, 2.8 Гц, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (d, J = 2.5 Гц, 3H).

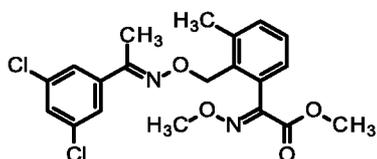
Пример 2: (2*E*)-2-[2-[[(*E*)-1-(2-фторфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-*N*-метил-ацетамид



5

Метил (2*E*)-2-[2-[[(*E*)-1-(2-фторфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (прим. 1; 8 г, 1 экв.) вносили в ТГФ (80 мл) и добавляли метиламиновый (40% водный) раствор (16 мл, 2 об.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 ч и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 30-40% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (7 г, выход 87.7%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.20 (q, J = 4.7 Гц, 1H), 7.44 (ddt, J = 7.8, 5.6, 2.0 Гц, 2H), 7.37 – 7.14 (m, 4H), 6.95 (dd, J = 7.1, 2.0 Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.65 (d, J = 4.8 Гц, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (d, J = 2.6 Гц, 3H).

20 Пример 3: Метил (2*E*)-2-[2-[[(*E*)-1-(3,5-дихлорфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат



Стадия 1: 1-(3,5-дихлорфенил)этаноноксим

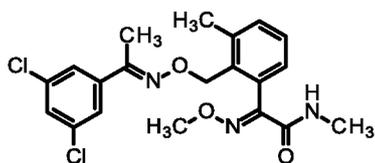
25 3-(3,5-Дихлорфенил)этанон (3.0 г, 3 экв.) вносили в метанол (30 мл) и добавляли NH₂OH (0.735 г, 2 экв.), а затем пиридин (3.04 г, 2.5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Растворитель упаривали и остаток

разбавляли водой (50 мл). Продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 15-20% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало соединение 1-(3,5-дихлорфенил)этаноноксим в виде твердого вещества белого цвета (1 г, выход 92.6%).

Стадия 2: Метил (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(3,5-дихлорфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат

3-(3,5-Дихлорфенил)этаноноксим (0.4 г, 1 экв.) вносили в ацетонитрил (10 мл) и добавляли Cs₂CO₃ (1.8 г, 2.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ и затем добавляли метил (2*E*)-2-[2-(бромметил)-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (0.65 г, 1.05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 20-25% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0.6 г, выход 68%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 7.66 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Пример 4: (2*E*)-2-[2-[[*E*]-1-(3,5-дихлорфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-N-метил-ацетамид



Метил (2*E*)-2-[2-[[*E*]-3-(3,5-дихлорфенил)этилиденамино]оксиметил]-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (прим. 3; 0.6 г, 1 экв.) вносили в ТГФ (6 мл) и добавляли метиламиновый (40% водн.) раствор (1.2 мл, 2 об.).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и контролировали с

помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и продукт экстрагировали в этилацетате (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с использованием 40-45% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (пример 2, 0.53 г, выход 85%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.24 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 3H), 7.37 – 7.15 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 7.1, 1.9 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.68 (d, J = 4.7 Гц, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Пример 5: Метил (2E)-2-метоксиимино-2-[3-метил-2-[[*(E)*-1-(*p*-толил)этилиденамино] оксиметил]фенил]ацетат



Стадия 1: 1-(*p*-толил)этаноноксим

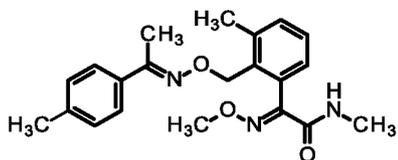
К раствору 1-(*p*-толил)этанона (1.0 г, 4.45 ммоль, 3 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0.77 г, 11.17 ммоль, 1.5 экв.) с последующим добавлением ацетата натрия (1.82 г, 15 ммоль, 2 экв.) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе. К этому сырому остатку добавляли воду (20 мл) и перемешивали в течение 0.5 ч. Твердое вещество фильтровали и сушили до получения чистого указанного в заголовке соединения (1.1 г, выход 98 %) в виде белого твердого вещества. МС: [M + H]⁺ 150.

Стадия 2: Метил (2E)-2-метоксиимино-2-[3-метил-1-[[*(E)*-3-(*p*-толил)этилиденамино]оксиметил]фенил]ацетат

К перемешиваемому раствору 1-(*p*-толил)этаноноксида (0.15 г, 1.0 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0.66 г, 2.0 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин. Затем добавляли метил (2E)-2-[2-(бромметил)-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-ацетат (0.33 г, 1.1 ммоль, 1.1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. К этой реакционной смеси

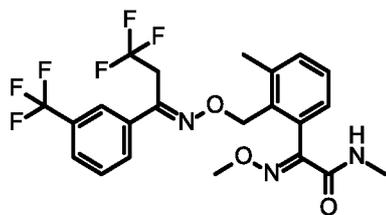
добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали H₂O (2 x 25 мл), с последующей промывкой соляным раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого соединения, которое дополнительно
 5 очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-20% EtOAc в гептане в качестве элюента, с получением чистого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.37 г, выход 96%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*): δ 7.42 (d, *J* = 8.2 Гц, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 6.94 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Гц, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). MS: [M + H]⁺ 369.

Пример 6: (2*E*)-2-Метоксиимино-*N*-метил-2-[3-метил-2-[[*E*]-1-(*p*-толил)этилиденамино]оксиметил]фенил]ацетамид



К перемешиваемому раствору метил (2*E*)-2-метоксиимино-2-[3-метил-1-
 15 [[*E*]-3-(*p*-толил)этилиденамино]оксиметил]фенил]ацетата в ТГФ (5 мл), добавляли метиламиновый раствор в воде (5.0 мл, 40 %) при КТ. Реакцию продолжали в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали на ротационном испарителе, остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали 1н. HCl (3 x 20 мл), с последующей промывкой
 20 соляным раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого соединения, которое дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-50% EtOAc в гептане в качестве элюента, с получением чистого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.200 г, выход 88%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.20 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 6.95 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.69 (d, *J* = 4.7 Гц, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). MS: [M + H]⁺ 368.

Пример 7: (2*E*)-2-метоксиимино-*N*-метил-2-[3-метил-2-[[*E*]-[3,3,3-трифтор-
 30 1-[3-(трифторметил)фенил]пропилиден]амино]оксиметил]фенил]ацетамид



3,3,3-Трифтор-1-[3-(трифторметил)фенил]пропан-1-он (0.5 г, 1 экв.),
 полученный по аналогии со способом предшествующего уровня техники (Chem
 Commun, 2016, 52, 13668-13670), вносили в ТГФ (10 мл) и добавляли (2*E*)-2-[2-
 5 (аминооксиметил)-3-метил-фенил]-2-метоксиимино-*N*-метил-ацетамид (0.98 г, 2
 экв.) с последующим добавлением $Ti(OEt)_4$ (1.33 г, 3 экв.). Смесь нагревали до
 70°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ
 и ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (25 мл), а затем EtOAc (25 мл).
 Образовавшуюся эмульсию фильтровали через целит и промывали EtOAc. (50
 10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали в EtOAc (2 x 25 мл).
 Объединенный органический слой промывали соляным раствором (25 мл),
 сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество
 очищали с помощью флэш-хроматографии. Чистое соединение элюировали с
 использованием 40-45% EtOAc в гептане. Упаривание растворителя с
 15 последующей кристаллизацией в гептане давало твердое вещество грязно-белого
 цвета (0.34 г, 35% выход).

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8.27 (q, $J = 4.7$ Гц, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 2H),
 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 7.3$,
 1.7 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03-3.96 (q, $J = 10$ Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.67 (d, $J = 4.7$
 20 Гц, 3H), 2.43 (s, 3H).

Следующие примеры в таблице S были синтезированы в соответствии с
 общей Схемой 1, описанной выше (за исключением Прим. 7 и 212, которые были
 синтезированы в соответствии со Схемой 2) и характеризовали с помощью ЖХ-
 МС, как описано в Таблице L.

25 Таблица L: ЖХ-МС Методы

ЖХ-МС Метод А	
Детали метода	Сведения об устройстве
Колонка: Agilent Eclipse Plus C18 (50 мм × 4.6 мм × 3 мкм частицы)	LCMS2020 (Shimadzu)
Подвижная фаза:	Источник ионизации: ESI
А: 10 мм формиата аммония в воде.	Диапазон изменения массы: 100 – 800 а.е.м.
В: 0.1 % муравьиной кислоты в	Полярность: двойная

<p>ацетонитриле Градиент: 10 % В - 100 % В в течение 1.5 мин. Удержание: 1 мин 100 % В. 1 мин 10 % В. Время работы: 3.50 или 3.75 мин. Поток: 1.2 мл/мин; Колоночный термостат: 30°C/40°C</p>	<p>(положительное и отрицательное одновременное сканирование) Режим: сканирование ЖХ-система: система градиента высокого давления Nexera, бинарный насос Детектор: PDA Длина волны сканирования: 220 нм / режим «max plot»</p>
--	--

ЖХ-МС Метод В	
Детали метода	Сведения об устройстве
<p>Колонка: Luna-C18 (30 мм × 2.0 мм × 3 мкм частицы) Подвижная фаза: А: 0.037% Трифторуксусной кислоты в воде. В: 0.018% Трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ Градиент: 5-95% В в течение 3.00 мин .5% В в течение 0.01 мин, 5-95% В (0.01-1.60 мин), 95-100% В (1.60 - 2.50 мин), 100 -5% (2.50 -2.52 мин) с удержанием при 5% В в течение 0.48 мин. Поток: 0.8 мл/мин; Колоночный термостат: 40°C</p>	<p>LCMS DELIVER-220 (Shimadzu) Источник ионизации: ESI Диапазон изменения массы: 100 – 1000 а.е.м. Полярность: положительная Режим: сканирование ЖХ-система: система градиента высокого давления Nexera, бинарный насос Детектор: DAD Длина волны сканирования: 220 нм / режим «max plot»</p>

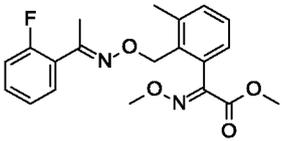
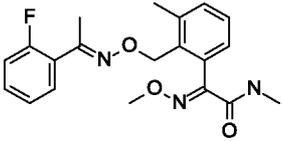
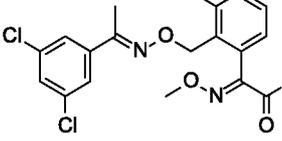
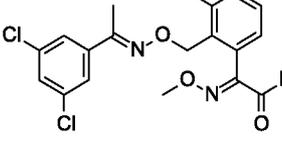
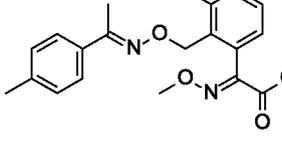
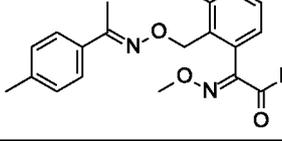
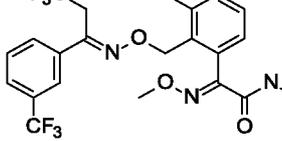
ЖХ-МС Метод С	
Детали метода	Сведения об устройстве
<p>Колонка: Xbridge Shield RP18 (50 мм × 2.1 мм, 5 мкм частицы) Подвижная фаза: А: H₂O+10 мм NH₄HCO₃ В: Ацетонитрил Градиент: 5% В в течение 0.40 мин и 5-95% В в течение 0.40-3.40 мин, удержание при 95% В в течение 0.45 мин, и затем 95-5%В в течение 0.01 мин. Поток: 0.8 мл/мин; Колоночный термостат: 40°C</p>	<p>Agilent Источник ионизации: ESI Диапазон изменения массы: 100 – 1000 а.е.м. Полярность: положительная Режим: сканирование ЖХ-система: система градиента высокого давления Nexera, бинарный насос Детектор: DAD Длина волны сканирования: 220 нм / режим «max plot»</p>

ЖХ-МС Метод D	
Детали метода	Сведения об устройстве
<p>Колонка: Agilent Eclipse Plus C18 (50 мм × 4.6 мм × 3 мкм частицы) Подвижная фаза: А: 10 мм NH₄(HCOO) в воде</p>	<p>LCMS 2020 (Shimadzu) Источник ионизации: ESI Диапазон изменения массы: 100 – 800 а.е.м.</p>

<p>В: Ацетонитрил Градиент: 10 % В - 100 % В в течение 5 мин, удержание при 100 % В в течение 3 мин, 2 мин 10 % В. Время работы: 10 мин. Поток: 1.2 мл/мин; Колоночный термостат: 40°C</p>	<p>Полярность: двойная (положительное и отрицательное одновременное сканирование) Режим: сканирование ЖХ-система: система градиента высокого давления Nexera, бинарный насос Детектор: PDA Длина волны сканирования: 220 нм / режим «max plot»</p>
--	--

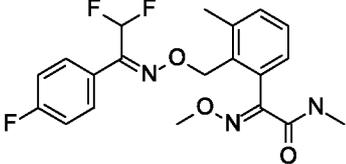
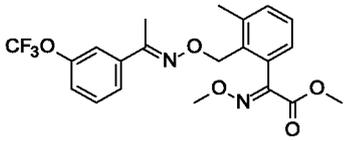
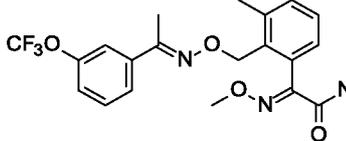
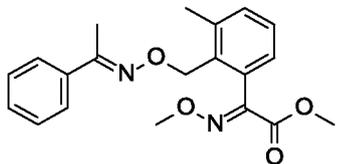
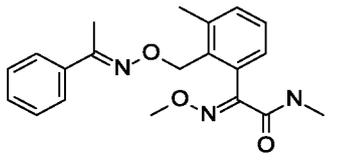
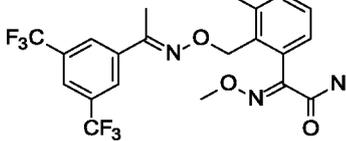
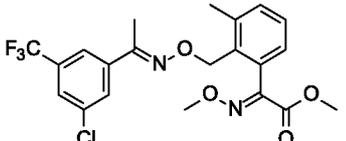
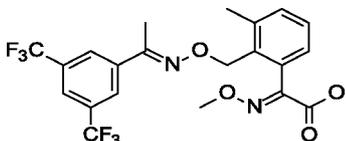
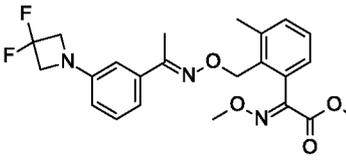
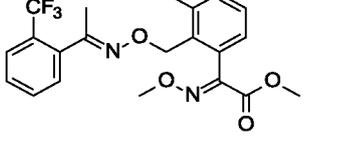
Используемый ЖХ-МС Метод в Таблице S можно найти в колонке ЖХ-МС.

Таблица S:

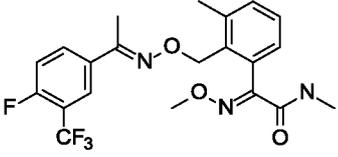
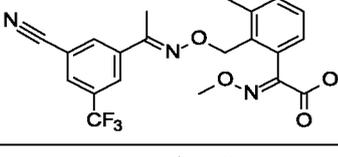
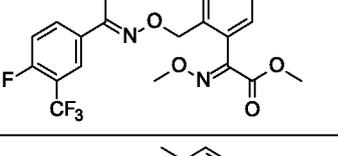
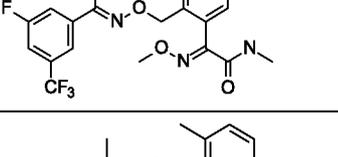
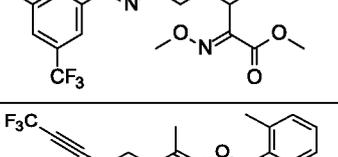
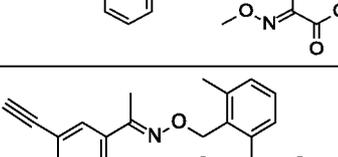
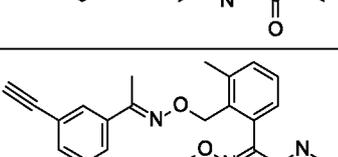
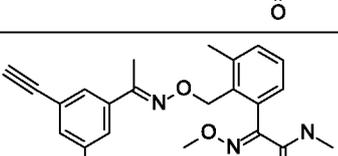
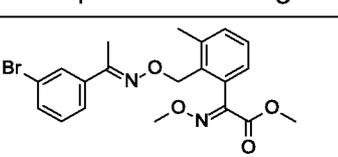
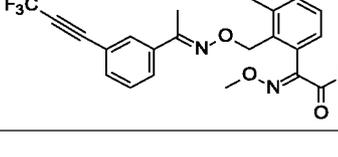
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
1		2.08	373.7	A
2		1.941	372	A
3		2.252	422.9	A
4		2.15	421.9	A
5		2.144	369	A
6		2.027	368	A
7		2.123	490	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
8		2.15	422.5	A
9		2.19	423.5	A
10		2.22	449.23	A
11		2.13	448.4	A
12		1.95	404	A
13		2.18	435.3	A
14		2.11	434.4	A
15		2.05	425.2	A
16		2.17	426.2	A
17		1.99	447.1	A

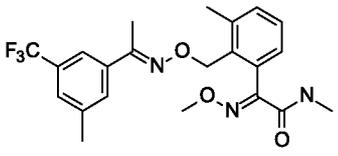
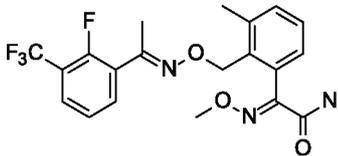
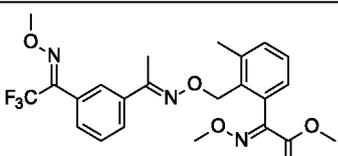
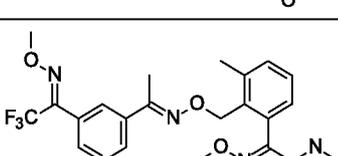
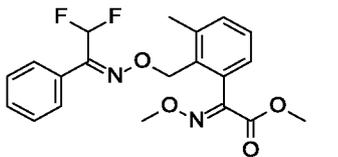
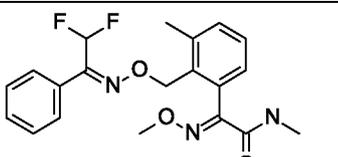
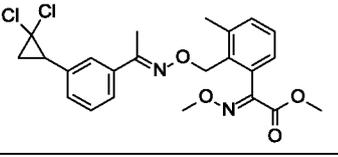
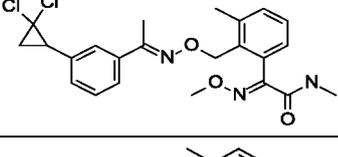
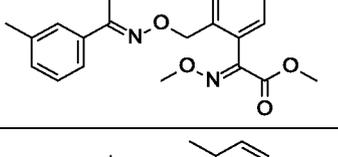
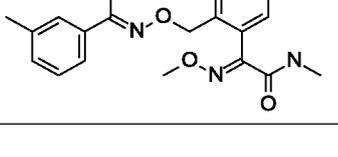
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
18		2.09	448.2	A
19		2.06	404	A
20		2.155	425	A
21		2.06	408.5	A
22		2.08	424	A
23		2.04	458.3	A
24		2.07	458.9	A
25		2.07	441.05	A
26		1.984	440	A

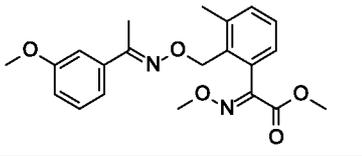
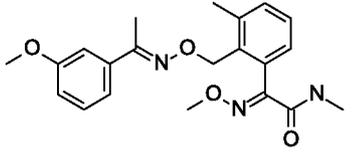
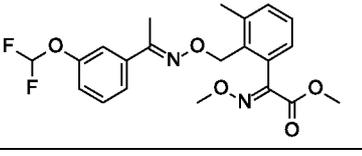
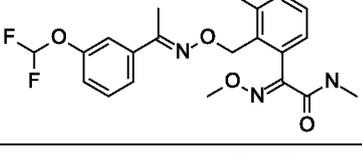
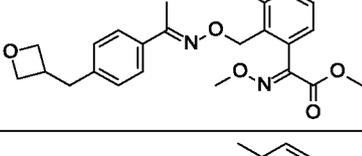
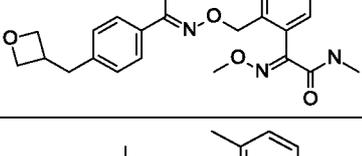
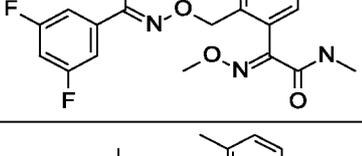
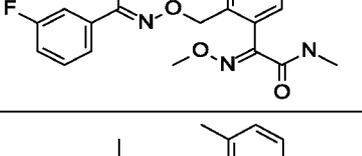
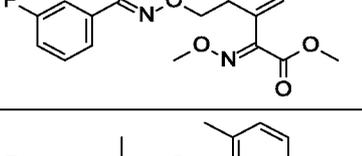
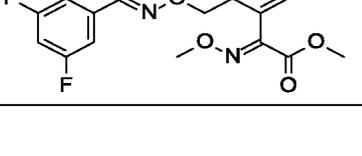
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
27		1.97	408	A
28		2.17	439	A
29		2.09	438	A
30		2.058	355	A
31		1.963	354	A
32		2.17	490	A
33		2.25	456.9	A
34		2.25	491	A
35		2.1	446.8	A
36		2.101	423	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
37		2.155	422.9	A
38		1.999	422	A
39		2.059	422	A
40		2.271	423.7	A
41		2.15	422	A
42		1.94	435.9	A
43		2.09	436	A
44		1.99	445.9	A
45		2.13	397	A
46		2.01	447	A

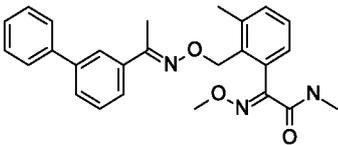
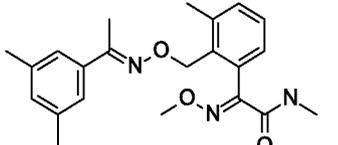
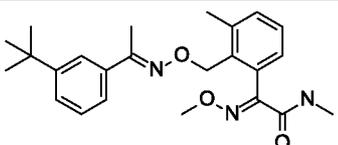
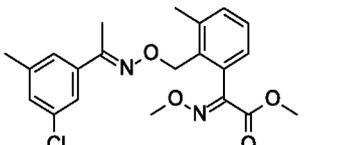
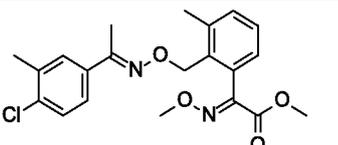
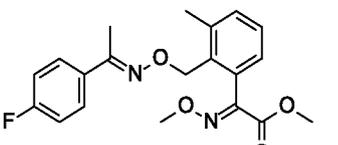
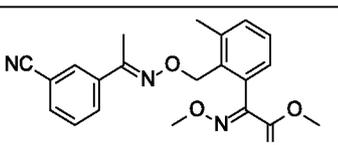
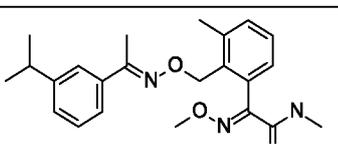
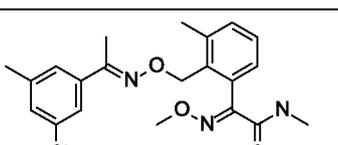
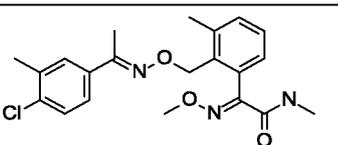
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
47		2.08	440	A
48		2.11	448	A
49		2.18	441	A
50		2.11	440.8	A
51		2.2	441	A
52		2.274	447.8	A
53		2.094	379.8	A
54		1.984	378	A
55		2.02	396	A
56		2.197	435.6	A
57		2.208	446.1	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
58		2.091	432.8	A
59		2.26	457	A
60		2.15	456	A
61		2.22	437	A
62		2.146	436	A
63		2.099	436	A
64		1.97	435	A
65		2.24	437	A
66		2.24	491	A
67		2.15	490	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
68		2.14	436	A
69		2.059	440	A
70		2.197	480	A
71		2.091	479	A
72		1.337	391	A
73		1.256	390	A
74		2.208	463	A
75		2.101	462	A
76		2.22	369	A
77		2.1	368	A

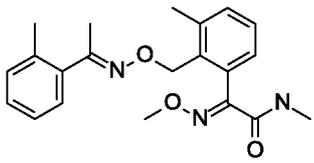
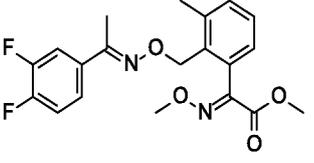
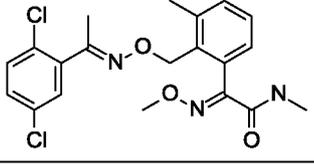
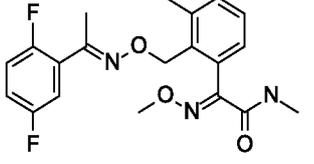
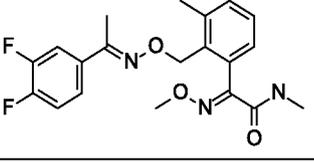
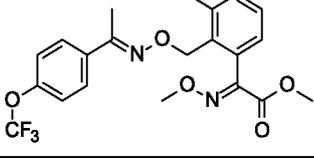
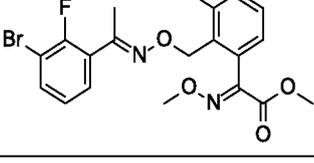
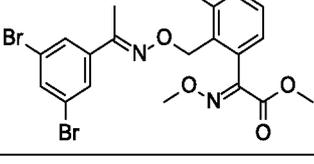
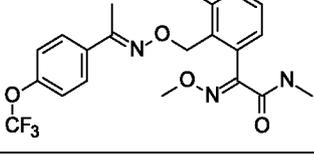
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
78		2.133	385	A
79		2.005	384	A
80		2.13	421	A
81		2.037	420	A
82		2.08	425	A
83		1.92	424	A
84		2.08	390	A
85		2.03	372	A
86		2.17	373	A
87		2.08	391	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
88		2.24	448	A
89		2.15	449	A
90		2.261	459	A
91		2.155	458	A
92		2.21	451	A
93		2.11	450	A
94		2.187	383	A
95		2.22	397	A
96		2.283	411	A
97		2.208	431	A

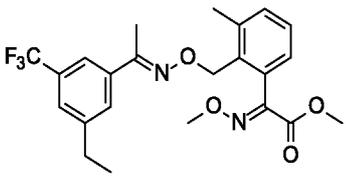
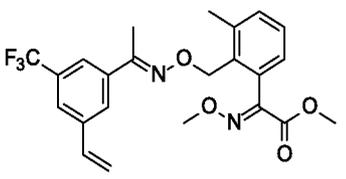
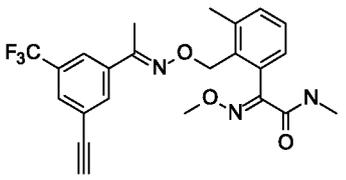
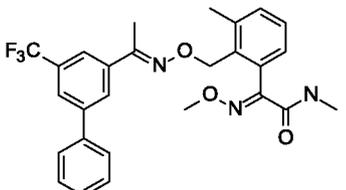
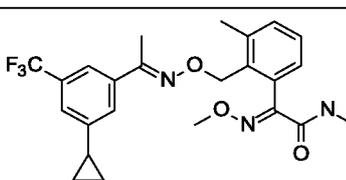
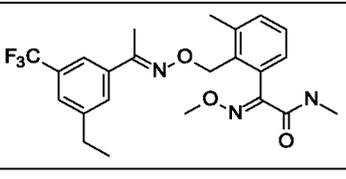
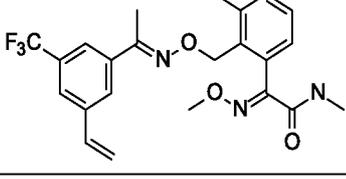
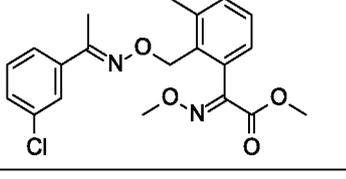
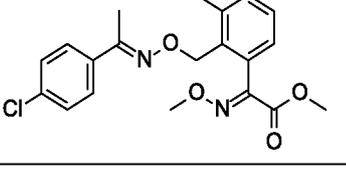
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
98		5.01	430	D
99		2.08	382	A
100		2.187	410	A
101		2.22	403	A
102		2.21	403	A
103		2.08	373	A
104		1.995	380	A
105		2.144	396	A
106		2.112	402	A
107		2.123	402	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
108		1.952	372	A
109		2.123	402	A
110		2.25	441	A
111		2.2	431	A
112		1.87	379	A
113		2.11	430	A
114		2.17	435	A
115		2.113	369	A
116		2.101	389	A
117		2.197	423	A

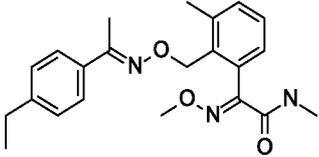
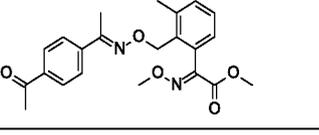
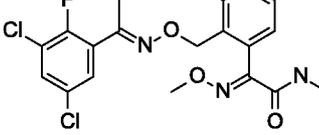
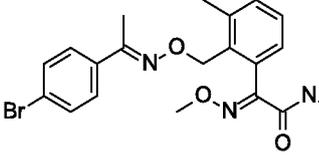
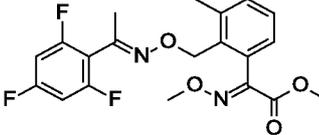
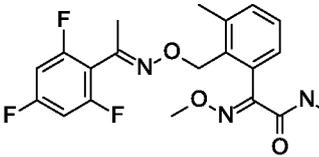
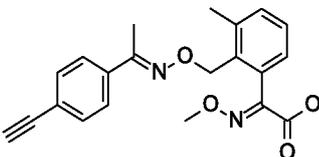
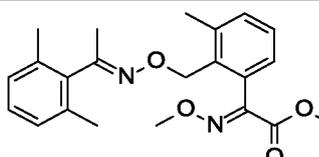
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
118		2.091	391	A
119		2.12	434	A
120		2.005	433	A
121		2.2	431	A
122		2.05	379	A
123		2.04	385	A
124		2.11	430	A
125		1.93	378	A
126		1.931	384	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
127		1.984	368	A
128		1.984	388	A
129		2.112	391	A
130		2.08	422	A
131		1.984	390	A
132		1.984	390	A
133		2.187	439	A
134		2.155	453	A
135		2.29	513	A
136		2.08	438	A

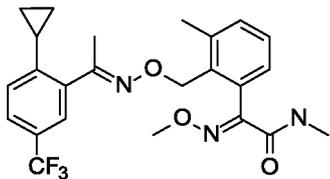
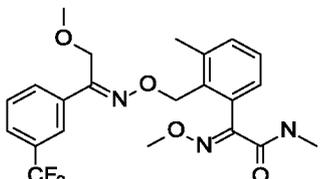
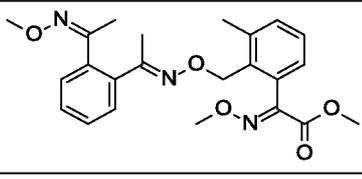
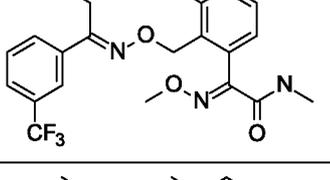
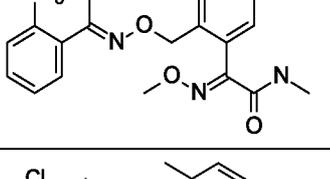
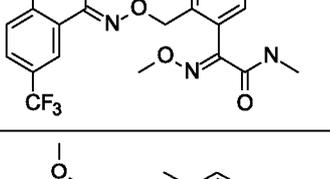
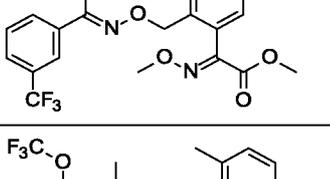
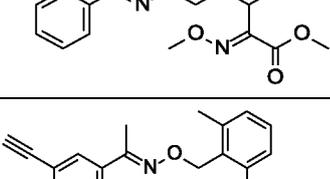
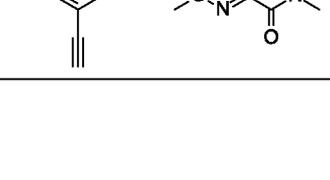
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
137		2.18	383	A
138		2.261	453	A
139		2.155	382	A
140		2.144	450	A
141		2.069	452	A
142		2.208	512	A
143		2.197	447	A
144		2.304	499	A
145		2.261	463	A

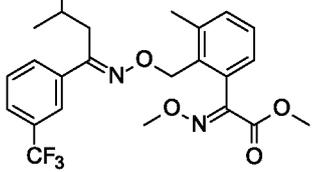
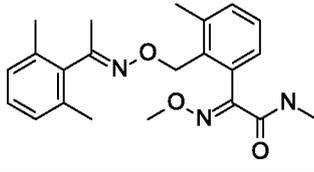
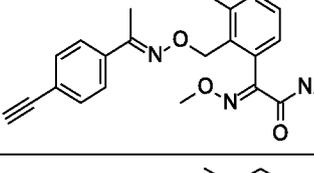
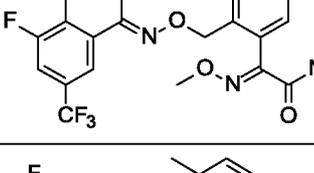
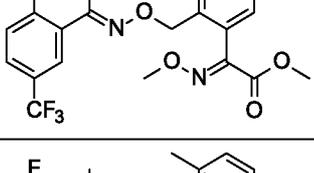
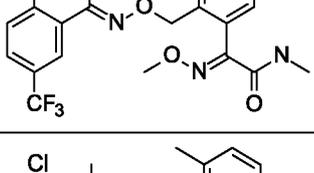
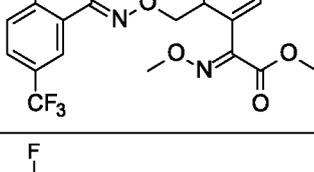
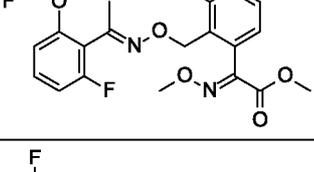
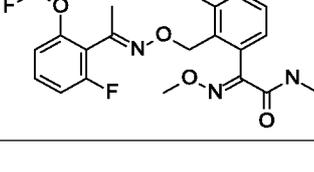
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
146		2.261	451	A
147		2.24	449	A
148		2.187	446	A
149		2.347	498	A
150		2.272	462	A
151		2.261	450	A
152		2.229	448	A
153		2.155	389	A
154		2.144	389	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
155		1.995	380	A
156		2.133	459	A
157		2.132	388	A
158		2.133	388	A
159		1.941	379	A
160		2.08	425	A
161				
162		2.091	458	A
163		2.229	403	A
164		1.995	384	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
165		2.187	382	A
166		2.048	397	A
167		2.219	440	A
168		2.133	434	A
169		2.112	409	A
170		1.984	408	A
171		2.29	423	A
172		2.165	379	A
173		2.069	422	A
174		2.24	383	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
175		2.261	383	A
176		2.145	382	A
177		2.165	391	A
178		2.037	390	A
179		1.888	396	A
180		2.273	459	A
181		2.261	426	A
182		2.144	425	A
183		2.251	383	A
184		2.123	438	A

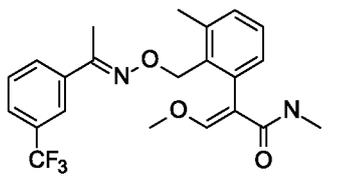
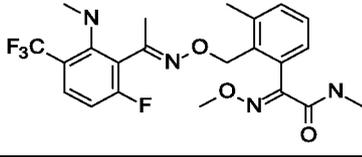
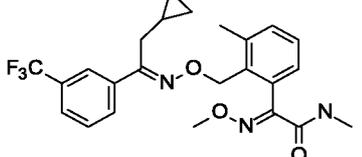
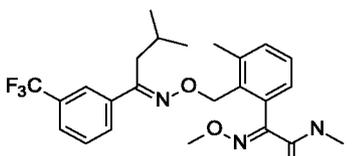
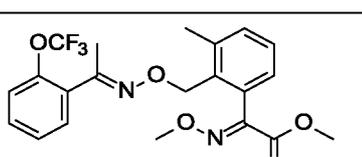
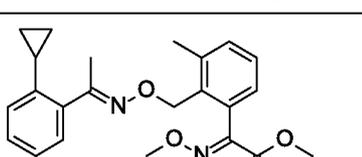
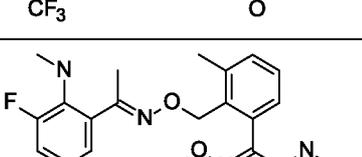
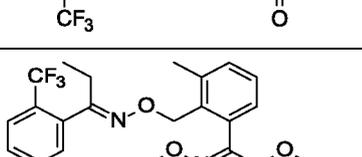
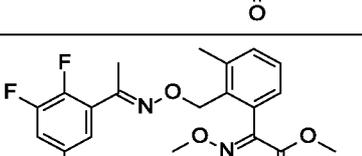
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
185		2.23	462	A
186		2.112	452	A
187		2.027	426	A
188		2.24	437	A
189		2.144	436	A
190		2.187	456	A
191		2.229	453	A
192		2.24	439	A
193		2.101	402	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
194		2.421	465	A
195		2.144	382	A
196		1.931	378	A
197		2.176	458	A
198		2.204	441	A
199		2.144	440	A
200		2.315	457	A
201		2.133	439	A
202		2.016	438	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
203		2.283	383	A
204		2.315	437	A
205		2.15	490	A
206		2.336	451	A
207		2.229	450	A
208		2.219	452	A
209		2.187	450	A
210		2.219	381	A
211		2.091	380	A
212		1.952	425	A

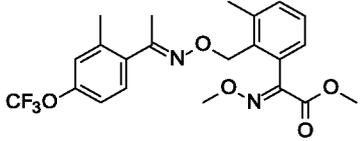
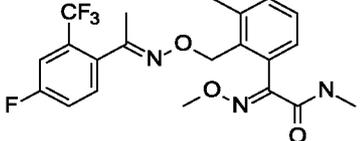
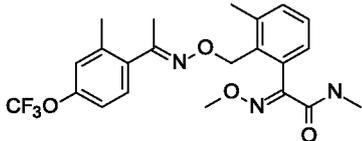
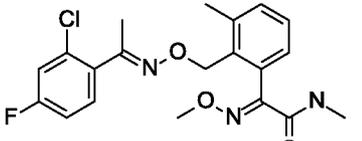
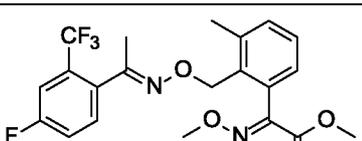
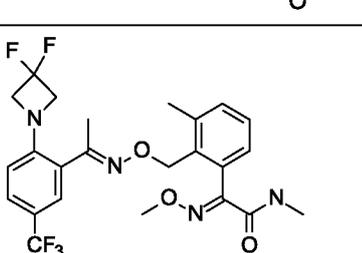
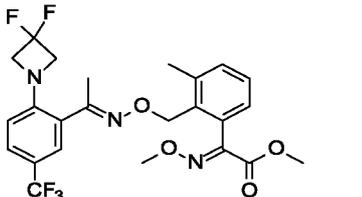
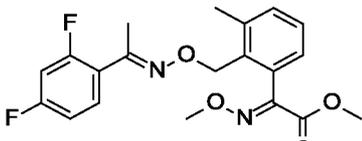
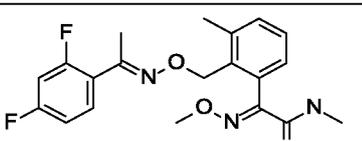
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
213		2.123	391	A
214		1.947	391	A
215		2.357	463	A
216		2.048	385	A
217		2.208	395	A
218		2.261	397	A
219		2.101	394	A
220		2.155	396	A
221		2.251	410	A

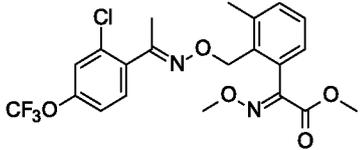
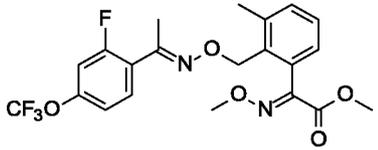
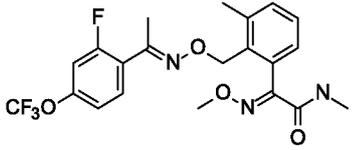
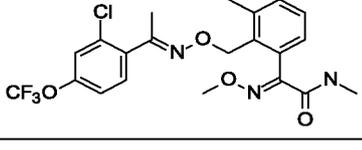
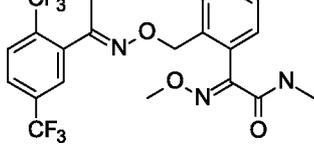
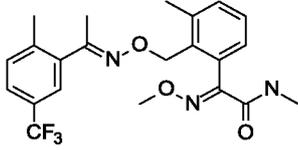
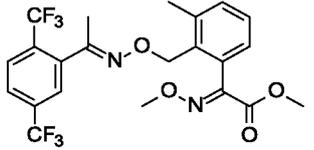
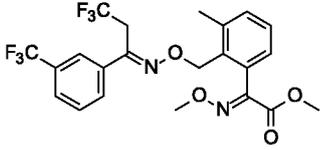
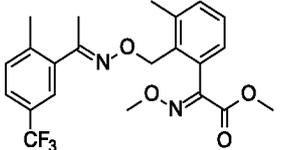
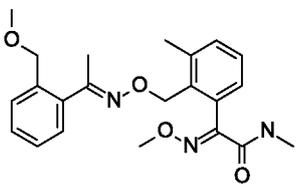
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
222		2.165	437	A
223		2.048	436	A
224		1.963	380	A
225		1.853	379	A
226		2.069	455	A
227		2.187	456	A
228		2.25	456	A
229		2.24	437	A
230		2.155	436.3	A
231		2.16	422	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
232		2.165	421	A
233		2.21	469	A
234		2.251	462	A
235		2.251	465	A
236		2.24	439	A
237		2.325	463	A
238		2.165	469	A
239		2.315	437	A
240		2.315	469	A

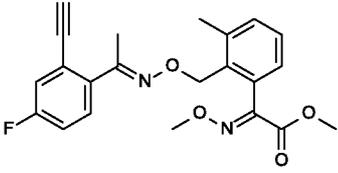
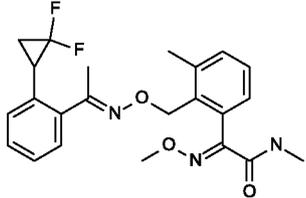
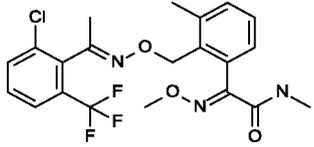
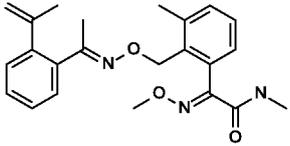
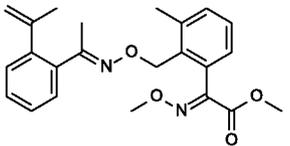
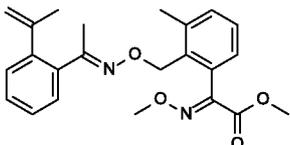
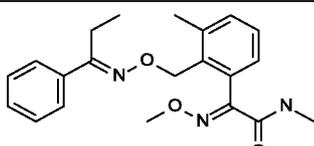
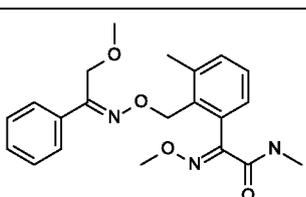
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
241		2.208	468	A
242		2.219	415	A
243		2.112	414	A
244		2.18	422	A
245		2.176	456	A
246		2.4	441	A
247		2.283	440	A
248		2.048	452	A
249		2.133	441	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
250		2.251	491	A
251		2.197	457	A
252		1.963	420	A
253		208	421	A
254		2.176	453	A
255		2.229	490	A
256		2.155	407	A
257		2.251	503	A
258		2.155	502	A

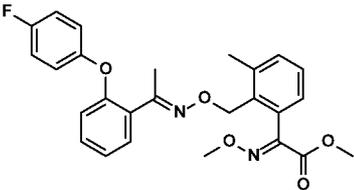
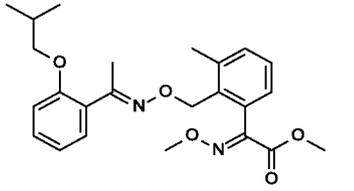
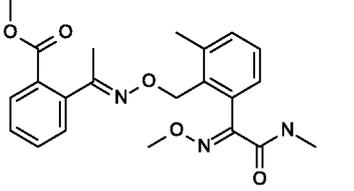
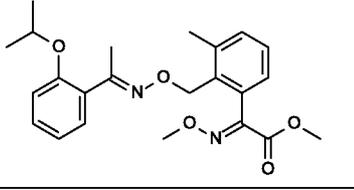
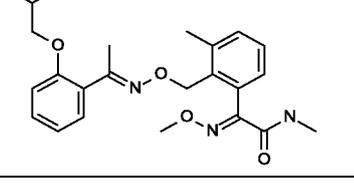
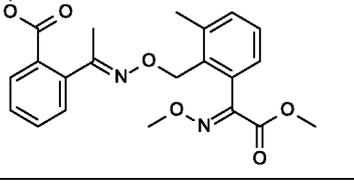
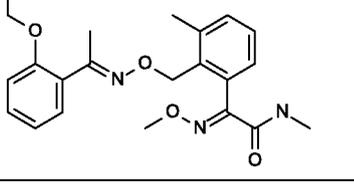
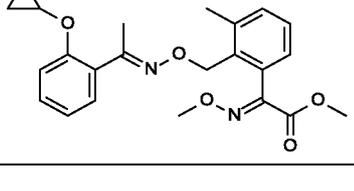
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
259		2.251	453	A
260		2.059	440	A
261		2.165	452	A
262		2.034	406	A
263		2.144	441	A
264		2.144	513	A
265		2.229	514	A
266		2.069	391	A
267		390	2.005	A

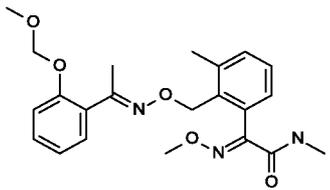
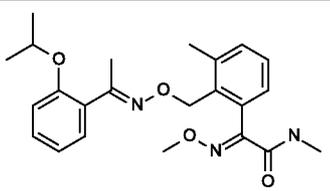
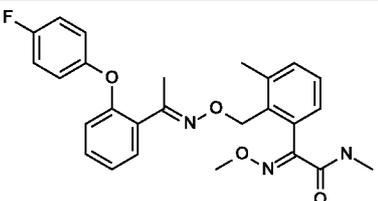
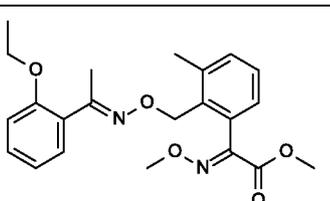
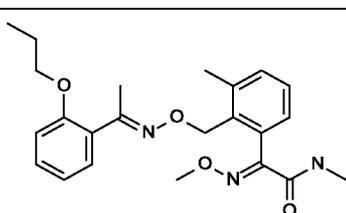
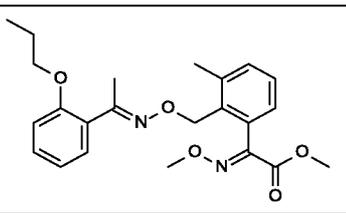
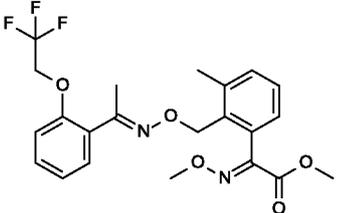
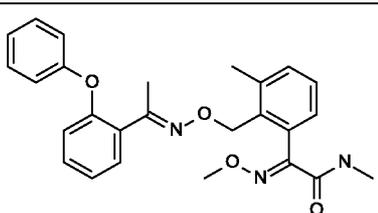
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
268		2.283	473	A
269		2.229	457	A
270		2.144	456	A
271		2.176	472	A
272		2.123	490	A
273		2.123	436	A
274		2.219	491	A
275		2.165	491	A
276		2.219	437	A
277		1.952	398	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
278		2.155	382	A
279		2.347	411	A
280		2.06	399	A
281		2.176	431	A
282		1.99	445.9	A
283		2.12	407	A
284		2.0	406	A
285		2.16	387	A
286		2.02	396	A

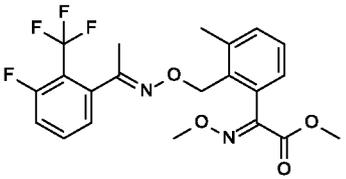
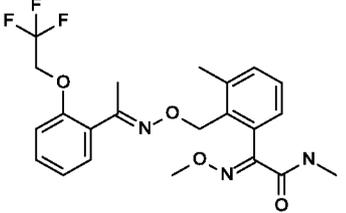
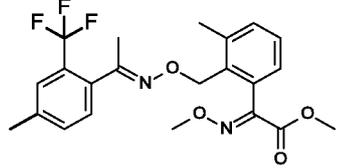
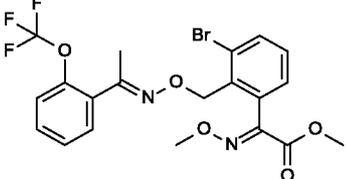
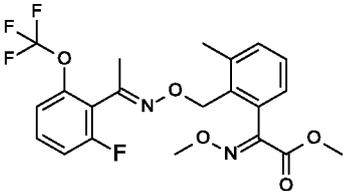
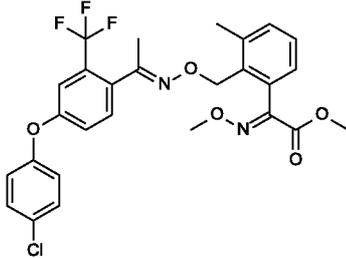
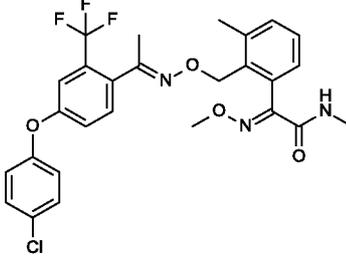
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
287		2.14	397	A
288		2.02	430	A
289		2.20	457	A
290		2.1	456	A
291		1.95	394	A
292		2.25	395	A
293		2.02	386	A
294		2.05	369	A
295		1.94	384	A

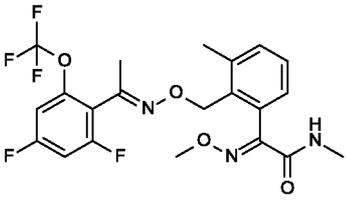
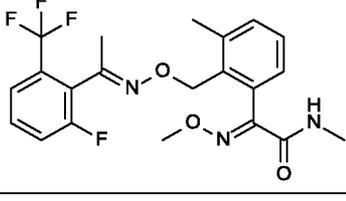
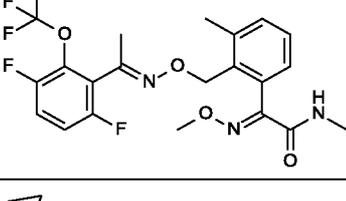
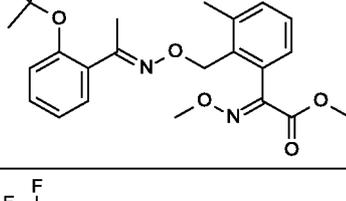
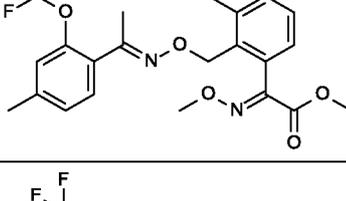
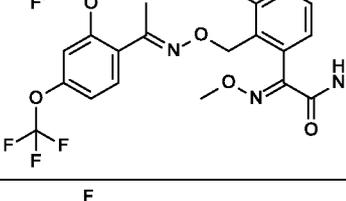
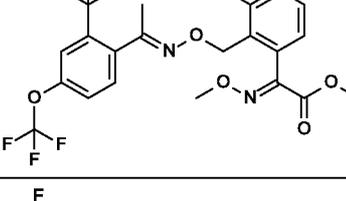
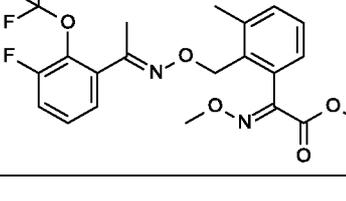
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
296		2.18	408	A
297		2.20	395	A
298		1.98	404	A
299		2.14	394	A
300		2.22	469	A
301		2.1	468	A
302		2.16	419	A
303		2.04	418	A
304		1.416	456.8	A
305		1.95	447	B

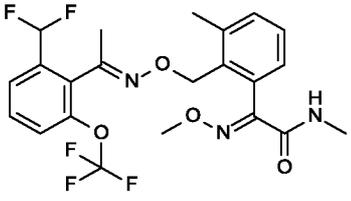
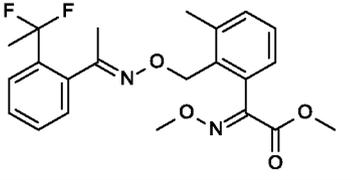
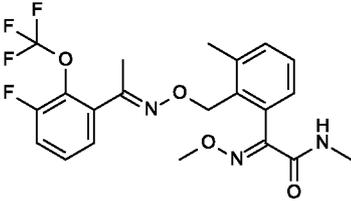
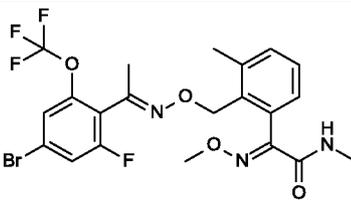
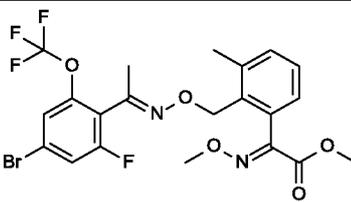
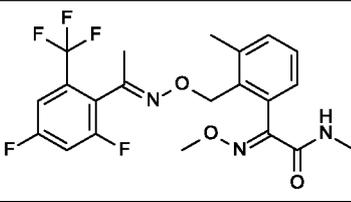
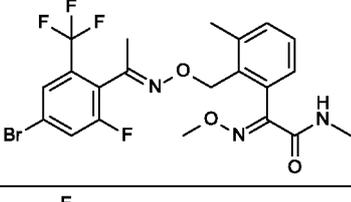
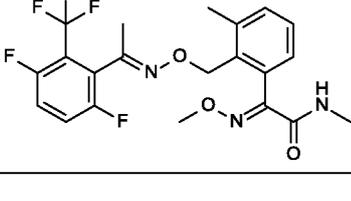
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
306		1.96	465	B
307		1.99	427	B
308		1.64	412	B
309		1.9	413	B
310		1.9	426	B
311		1.74	413	B
312		1.76	398	B
313		1.88	411	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
314		1.69	414	B
315		1.82	412	B
316		464	1.86	B
317		1.86	399	B
318		1.83	412	B
319		1.93	413	B
320		1.86	453	B
321		1.87	446	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
322		1.8	415	B
323		1.386	456.7	A
324		1.79	452	B
325		1.64	456	B
326		1.77	440	B
327		1.83	436	B
328		1.88	453	B
329		1.78	410	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
330		1.86	441	B
331		1.77	452	B
332		1.93	437	B
333		2.25	503	A
334		1.9	457	B
335		1.53	549	A
336		1.458	548.1	A

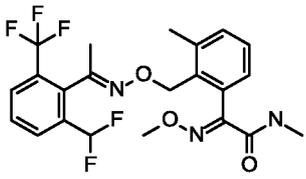
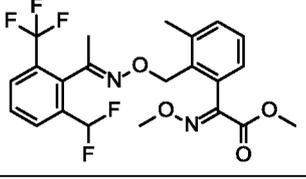
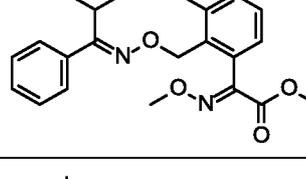
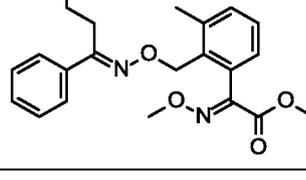
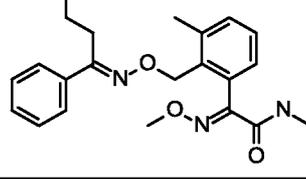
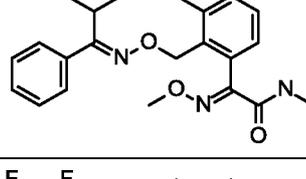
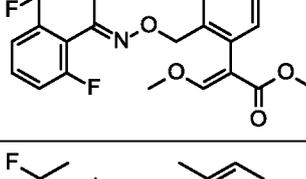
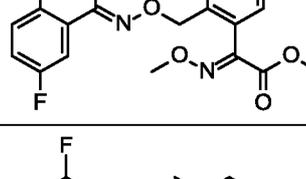
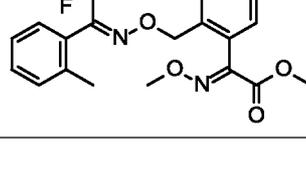
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
344		1.68	474	B
345		1.6	440	B
346		1.82	474	B
347		1.92	355	B
348		1.97	453	B
349		3.04	522	C
350		1.99	507	B
351		1.92	457	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
352		1.84	488	B
353		1.86	419	B
354		1.82	456	B
355		2.97	535	C
356		3.13	536	C
357		1.62	458	B
358		2.93	519	C
359		1.95	459	B

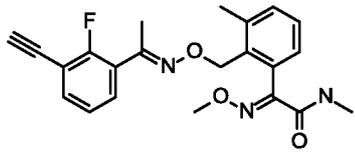
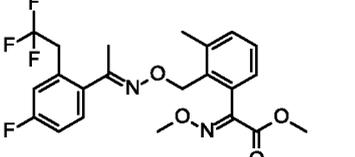
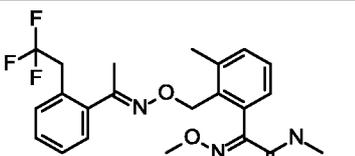
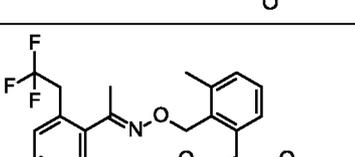
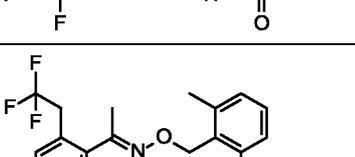
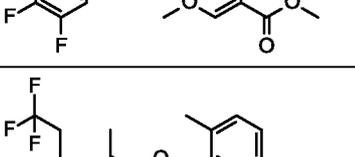
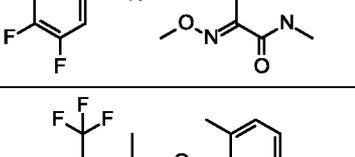
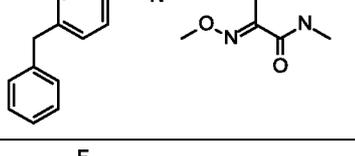
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
360		1.73	459	B
361		1.76	475	B
362		1.93	455	B
363		1.89	506	B
364		1.74	438	A
365		1.7	441	B
366		1.9	475	B
367		1.84	354	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
368		3.09	520	C
369		1.87	458	B
370		1.94	489	B
371		3.79	523	C
372		1.76	418	B
373				
374		1.94	427	B
375		1.91	472	B

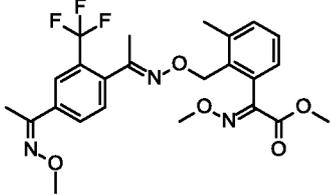
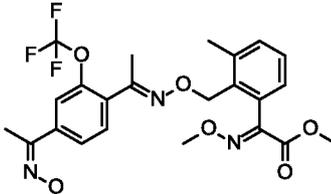
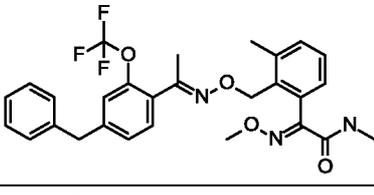
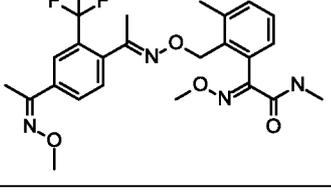
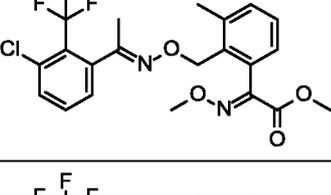
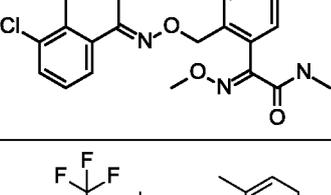
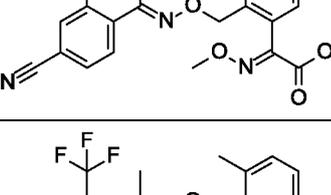
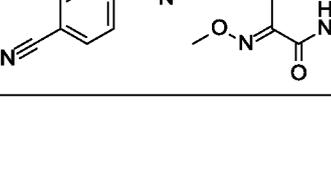
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
376		2.07	403	A
377		1.95	402	A
378		1.67	456	B
379		2.2	457	A
380		2.04	422	A
381		2.13	423	A
382		2.2	417	A
383		2.07	416	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
384		1.67	472	B
385		1.78	473	B
386		2.24	383	A
387		2.25	383	A
388		2.14	382	A
389		2.11	382	A
390		2.18	440	A
391		2.15	437	A
392		2.16	437	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
393		2.03	436	A
394		2.08	454	A
395		2.19	421	A
396		2.05	420	A
397		2.23	381	A
398		2.18	367	A
399		2.03	380	A
400		1.99	366	A

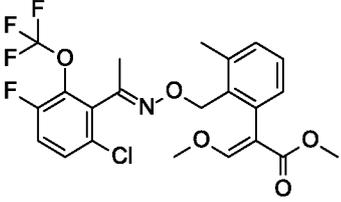
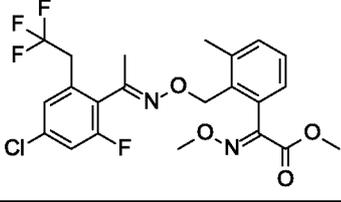
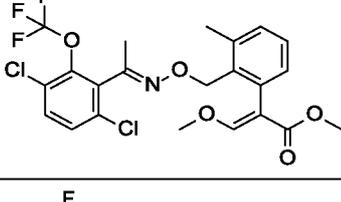
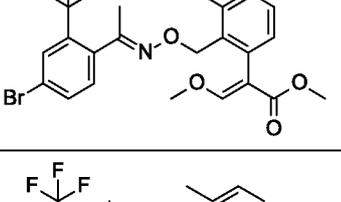
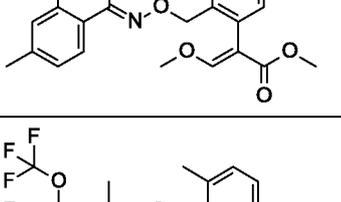
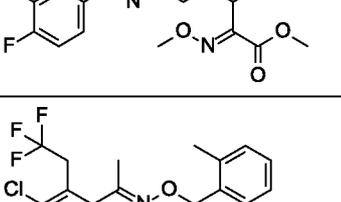
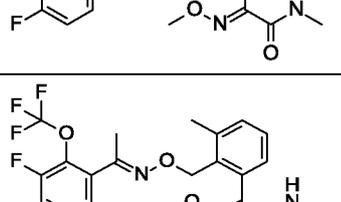
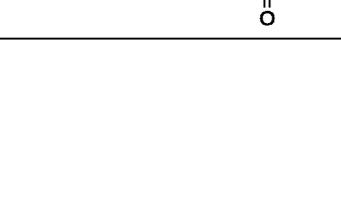
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
401		2.03	396	A
402		2.197	455	A
403		1.25	436	A
404		2.167	473	A
405		2.22	472	A
406		2.12	472	A
407		2.26	512	A
408		2.29	513	A

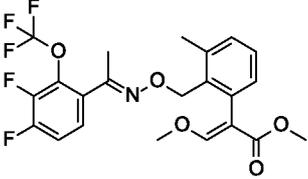
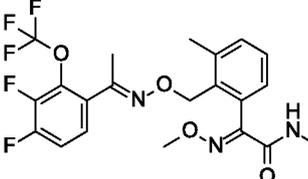
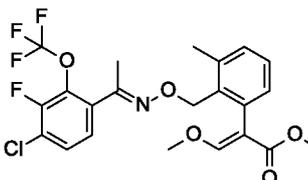
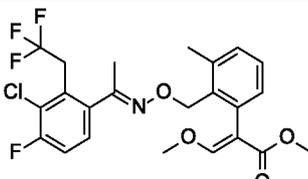
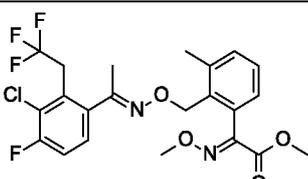
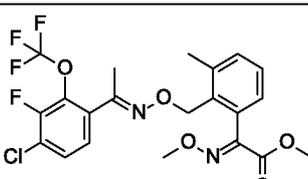
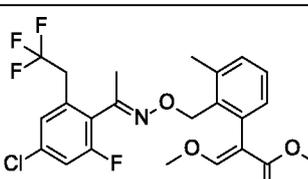
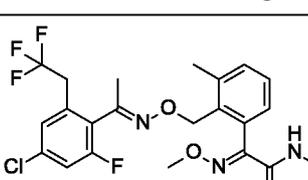
№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
409		2.21	459	A
410		2.04	458	A
411		2.24	489	A
412		2.13	488	A
413		2.25	498	A
414		2.34	499	A
415		2.18	509	A
416		2.27	529	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
417		2.24	494	A
418		2.28	510	A
419		2.106	528	A
420		2.02	493	A
421		2.18	457	A
422		2.12	456	A
423		2.03	448	A
424		1.898	447	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
425		2.26	517	A
426		2.15	516	A
427		1.86	507	B
428		1.75	506	B
429		2.27	491	A
430		2.3	490	A
431		2.17	490	A
432		2.33	516	A
433		2.4	514	A

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
434		2.33	515	A
435		2.15	514	A
436		1.86	506	B
437		1.71	436	B
438		1.77	491	B
439		1.82	507	B
440		1.66	490	B
441		1.71	506	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
442		1.77	490	B
443		1.72	489	B
444		1.83	506	B
445		2.23	500	A
446		2.12	436	A
447		1.87	475	B
448		1.75	488	B
449		1.8	490	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
450		1.89	474	B
451		1.78	474	B
452		1.91	490	B
453		1.85	488	B
454		1.83	489	B
455		1.9	491	B
456		1.81	488	B
457		1.72	488	B

№	Структура	R _t [мин]	Масса	ЖХ-МС
458		2.04	408	A
459		2.16	409	A
460		2.64	465	A
461		2.00	438	A
462		2.21	438	A
463		2.31	472	A
464		2.10	452	A

Биологические исследования

Испытания в теплице и тесты с отделенными листьями

- Соединение растворяли в смеси ацетона и/или диметилсульфоксида и смачивающего агента/эмульгатора Wettol, который основан на этоксилированных алкилфенолах, в соотношении (объем) растворитель-эмульгатор 99:1, с получением общего объема 5 мл. Затем добавляли воду до общего объема 100 мл. Затем этот исходный раствор разбавляли описанной
- 5

смесью растворитель-эмульгатор-вода до конечной концентрации, указанной в таблице ниже.

Пример использования 1. Лечебная борьба с ржавчиной сои на соевых бобах, которая вызвана *Phakopsora pachyrhizi* (РНАКРА К4)

5 Листья проростков сои в горшках инокулировали спорами *Phakopsora pachyrhizi*. Используемый штамм содержит аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам. Для обеспечения успеха искусственной инокуляции растения переносили во влажную камеру с относительной влажностью приблизительно 95% и при 20-24 °C в течение 24 ч. На следующий день растения 10 культивировали в течение 3 дней в теплице при температуре от 23 до 27 °C и относительной влажности 60 и 80 %. Затем растения опрыскивали до стекания ранее описанным раствором для опрыскивания, содержащим концентрацию действующего вещества или их смесь, как описано ниже. Растениям давали 15 высохнуть на воздухе. Затем исследуемые растения культивировали в течение до 14 дней в теплице при температуре от 23 до 27 °C и относительной влажности 60 и 80 %. Степень поражения листьев грибами оценивали визуально как % площади пораженных листьев, уровень заболеваемости необработанного контроля обычно превышал 85 %.

20 Пример использования 2. Профилактическая борьба с ржавчиной сои на соевых бобах, которая вызвана *Phakopsora pachyrhizi* (РНАКРА P2)

Листья проростков сои в горшках опрыскивали до стекания ранее описанным раствором для опрыскивания, содержащим концентрацию активного ингредиента или их смесь, как описано ниже. Растениям давали высохнуть на 25 воздухе. Исследуемые растения культивировали в течение 2 суток в теплице при температуре 23-27 °C и относительной влажности 60 и 80 %. Затем растения инокулировали спорами *Phakopsora pachyrhizi*. Используемый штамм содержит аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, 30 придающую устойчивость к Qo ингибиторам. Для обеспечения успеха искусственной инокуляции растения переносили во влажную камеру с относительной влажностью приблизительно 95 % и при 20-24 °C в течение 24 ч. Исследуемые растения культивировали в течение до 14 дней в теплице при температуре от 23 до 27 °C и относительной влажности 60 и 80 %. Степень поражения листьев грибами оценивали визуально как % площади пораженных

листьев, уровень заболеваемости необработанного контроля обычно превышал 85 %.

Пример использования 3. Профилактическая борьба с ржавчиной сои на соевых бобах, которая вызвана *Phakopsora pachyrhizi* (РНАКРА Р6)

5 Листья проростков сои в горшках опрыскивали до стекания ранее описанным раствором для опрыскивания, содержащим концентрацию активного ингредиента, как описано ниже. Растениям давали высохнуть на воздухе. Исследуемые растения выращивали в течение шести дней в теплице при 10 температуре 23-27 °С и относительной влажности воздуха 60 и 80 %. Затем растения инокулировали спорами *Phakopsora pachyrhizi*. Используемый штамм содержит аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам. Для обеспечения успеха искусственной инокуляции растения переносили во влажную камеру с 15 относительной влажностью приблизительно 95 % и 23-27 °С в течение 24 ч. Исследуемые растения выращивали в течение до 14 дней в теплице при 20 температуре от 23 до 27 °С и относительной влажности 60 и 80 %. Степень поражения листьев грибами оценивали визуально как % площади пораженных листьев, уровень заболеваемости необработанного контроля обычно превышал 85 %.

20 Пример использования 4. Профилактическая борьба с ржавчиной сои на отделенных листьях сои, которая вызвана *Phakopsora pachyrhizi* (РНАКРА Р1 DL)

Листья проростков сои в горшках опрыскивали до стекания ранее описанным раствором для опрыскивания, содержащим концентрацию активного 25 ингредиента, как описано ниже. Растения оставляли для сушки в камере теплицы при 20 °С и при 14-часовой освещенности в течение ночи. На следующий день листья собирали и помещали на чашки с водным агаром. Затем листья инокулировали спорами *Phakopsora pachyrhizi*. Были использованы два разных изолята:

30 один чувствителен к Qo ингибиторам (дикого типа); и один, который содержит аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам (F129L). Инокулированные листья инкубировали в течение 16-24 ч при высокой температуре в темной пылевой камере с последующей инкубацией в течение 2-3 недель в инкубаторе

при 20 °С и 12 ч свет/сутки. Степень поражения грибами листьев оценивали визуально как % площади пораженных листьев.

Тесты на микротитрационных планшетах

5 Активные соединения были приготовлены отдельно в виде маточного раствора с концентрацией 10 000 м.д. в диметилсульфоксиде. Исходные растворы смешивали в соответствии с соотношением, пипетировали на микротитрационный планшет (МТР) и разбавляли водой до указанных концентраций.

10 После добавления соответствующей суспензии спор, как указано в различных примерах использования ниже, планшеты помещали в камеру, насыщенную водяным паром, при температуре 18°С. Используя абсорбционный фотометр, МТР измеряли при 405 нм через 7 дней после инокуляции. Измеренные параметры сравнивали с ростом контрольного варианта, не содержащего активного соединения (100%), и контрольным значением, не
15 содержащим грибов, для определения относительного роста % патогенов в соответствующих активных соединениях.

Пример использования 5. Активность против *Pyricularia oryzae*, которые вызывают пирикулярриоз риса (PYRIOR)

20 Использовали суспензию спор *Pyricularia oryzae* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

Пример использования 6. Активность против *Septoria tritici*, которые вызывают пятнистость листьев на пшенице (SEPTTR)

Использовали суспензию спор *Septoria tritici* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

25 Пример использования 7. Активность против *Colletotrichum orbiculare*, которые вызывают антракноз (COLLLA)

Использовали суспензию спор *Colletotrichum orbiculare* в водном 2% растворе солода.

30 Пример использования 8. Активность против *Leptosphaeria nodorum*, которые вызывают пятна на листьях пшеницы (LEPTNO)

Использовали суспензию спор *Leptosphaeria nodorum* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

Пример использования 9. Активность против *Alternaria solani*, которые вызывают альтернариоз (ALTESO, дикого типа и F129L)

Использовали две разные суспензии спор *Alternaria solani* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB: чувствительный изолят дикого типа и устойчивый к Qo-ингибитору изолят, содержащий аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам (F129L).

5

Пример использования 10. Активность против *Pyrenophora teres*, которые вызывают сетчатую пятнистость на ячмене (PYRNTE, дикого типа и F129L)

Использовали две разные суспензии спор *Pyrenophora teres* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB: чувствительный изолят дикого типа и устойчивый к Qo-ингибитору изолят, содержащий аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам (F129L).

10

Пример использования 11. Активность против *Cercospora sojina*, которые вызывают селенофомозную пятнистость сои (CERCSO)

15

Затем добавляли суспензию спор *Cercospora sojina* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

Пример использования 12. Активность против *Microdochium nivale*, которые вызывают тифулёз (MONGNI)

20

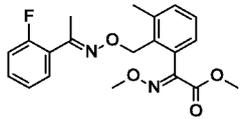
Использовали суспензию спор *Microdochium nivale* в водном растворе биосолода или растворе дрожжи-бактопептон-глицерин или растворе DOB.

Результаты вышеуказанных примеров использования приведены в следующих Таблицах.

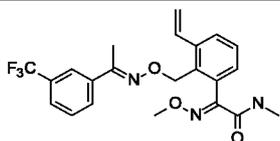
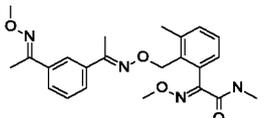
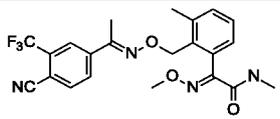
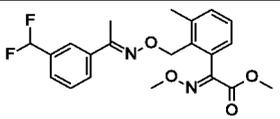
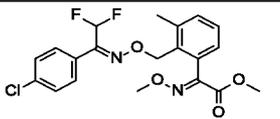
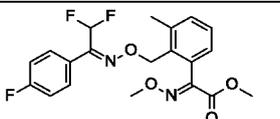
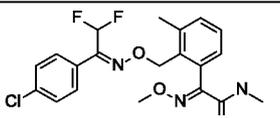
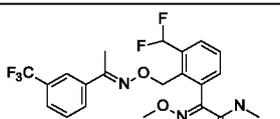
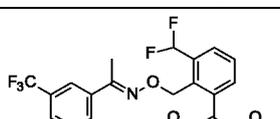
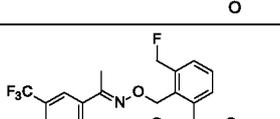
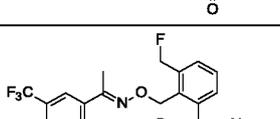
25

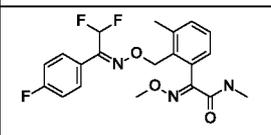
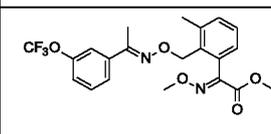
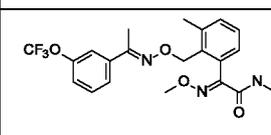
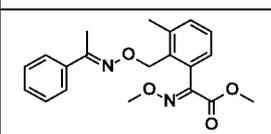
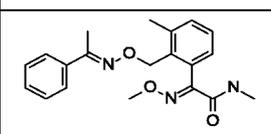
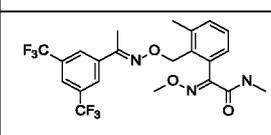
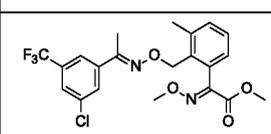
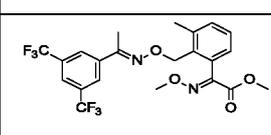
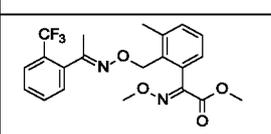
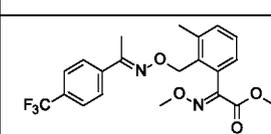
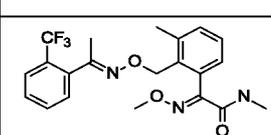
Результаты испытаний в Таблицах 1 и С1-С4 ниже приведены для борьбы с фитопатогенными грибами, содержащими аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

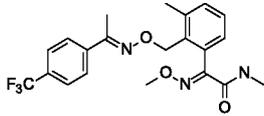
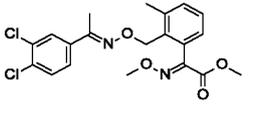
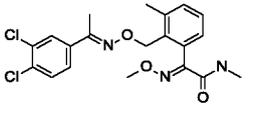
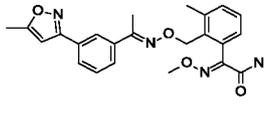
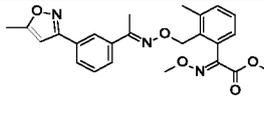
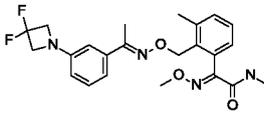
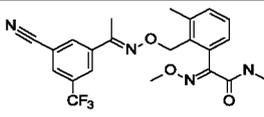
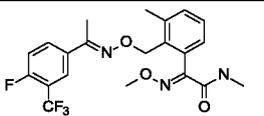
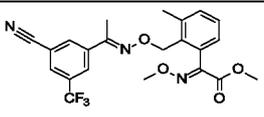
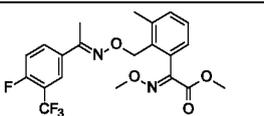
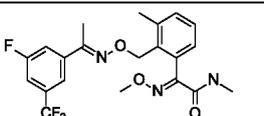
Таблица 1:

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
1		80	27	90	56

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	P2 при 4 м.д.	P2 при 16 м.д.	P6 при 4 м.д.	P6 при 16 м.д.
2		5	0	26	1
3		30	3	40	6
4		2	0	13	1
5		28	1	50	4
6		1	0	19	1
8		4	0	5	0
9		35	23	41	4
10		22	2	45	3
11		23	1	20	0
12		25	1	37	9
13		28	0	25	0

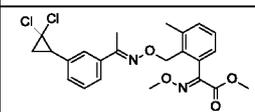
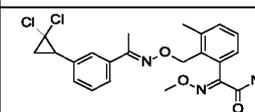
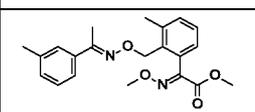
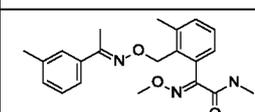
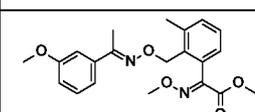
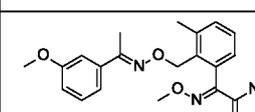
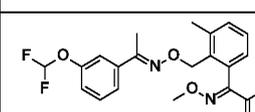
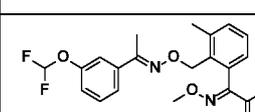
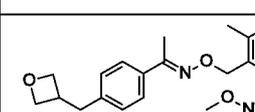
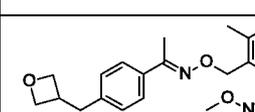
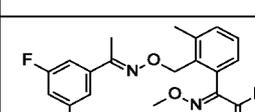
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
14		6	0	11	1
15		4	0	24	1
17		70	50	63	57
19		87	0	87	1
20		73	29	97	18
21		100	77	97	88
22		100	90	100	93
23		12	1	20	1
24		36	60	4	28
25		16	3	50	2
26		12	0	19	1

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
27		5	0	32	0
28			0		0
29			0		0
30		53	1	77	2
31		0	0	4	0
32		80	50	73	43
33		50	33	60	75
34		100	90	90	83
36		100	42	100	43
37		40	3	40	2
38		37	4	47	1

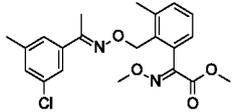
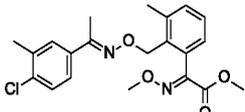
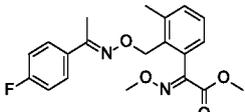
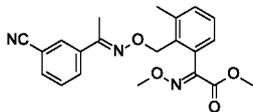
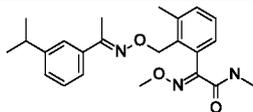
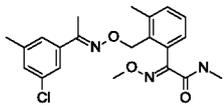
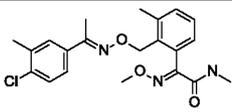
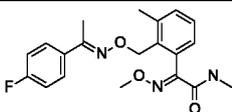
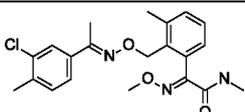
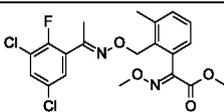
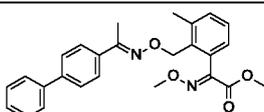
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
39		30	4	15	2
40		40	18	63	22
41		15	9	36	14
42		60	23	60	20
43		100	100	97	87
44		77	17	77	21
46		63	50	90	57
47		13	0	12	0
48		100	80	100	67
49		60	18	60	7
50		2	1	6	0

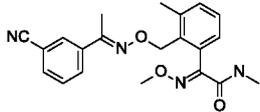
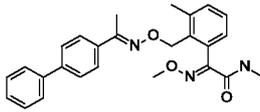
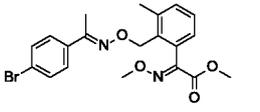
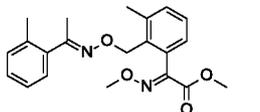
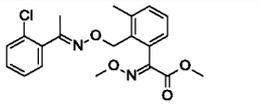
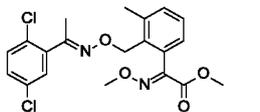
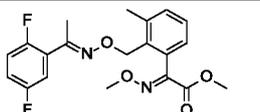
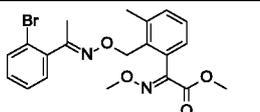
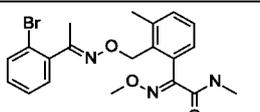
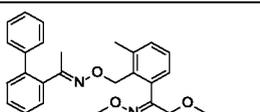
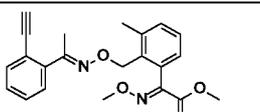
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
51		28	2	15	0
52		63	28	90	43
53		63	17	100	47
54		0	1	20	0
55		3	1	13	5
56		43	24	67	19
57		25	8	43	15
58		2	0	4	0
59		67	20	63	11
60		23	1	53	2
61		70	15	90	18

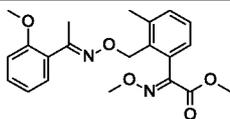
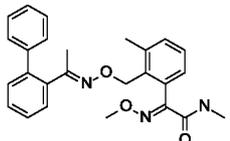
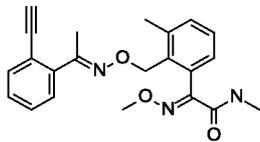
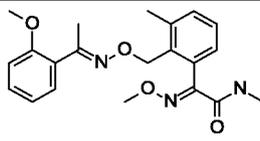
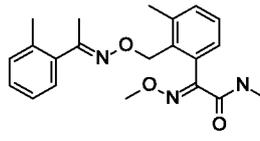
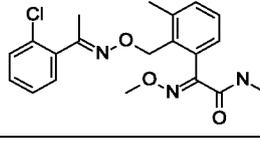
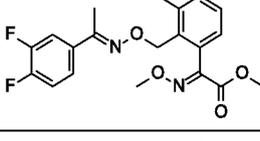
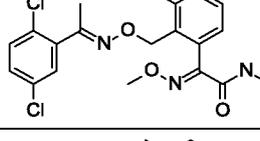
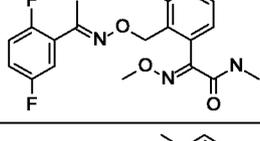
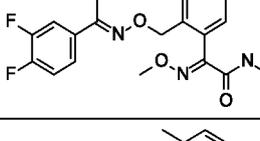
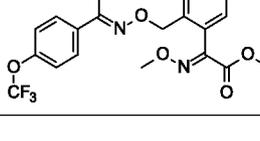
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
62		43	0	60	3
63		90	77	93	77
64		87	73	80	43
65		93	77	100	87
66		100	70	93	87
67		67	2	80	30
69		2	0	13	0
70		30	0	10	1
71		2	0	6	0
72		100	87	93	80
73		0		19	

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
74		27	6	16	3
75		8	0	13	1
76		30	3	9	0
77		67	4	40	3
78		40	1	30	1
79		21	2	44	4
80		50	10	30	3
81		6	0	2	0
82		87	57		
83		97	73		
84		0	0	0	0

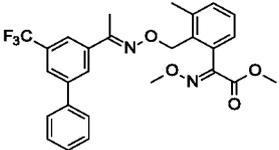
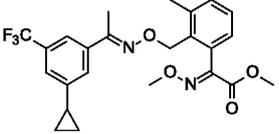
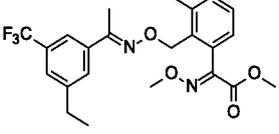
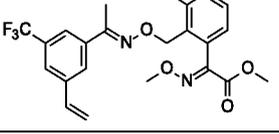
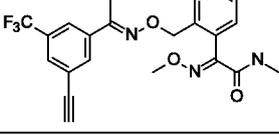
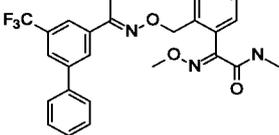
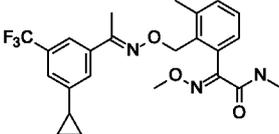
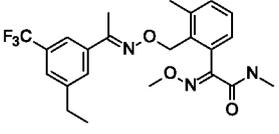
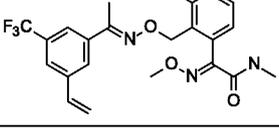
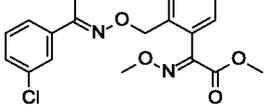
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
85		1	0	0	0
86		12	3	23	3
87		8	0	7	0
93		83	32	43	37
94		22	5	35	2
95		11	0	33	4
96		6	1	3	0
97		4	1	1	0
98		3	0	1	0
99		43	12	87	33
100		18	0	25	4

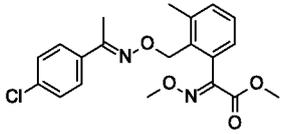
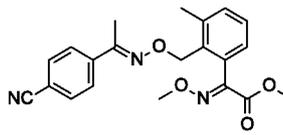
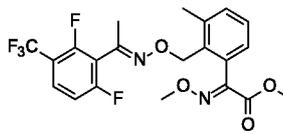
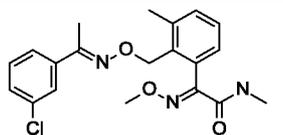
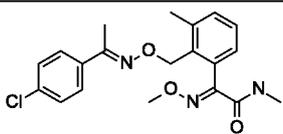
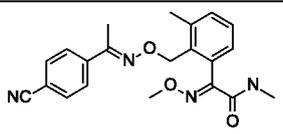
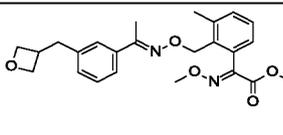
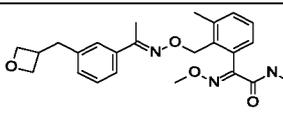
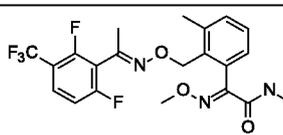
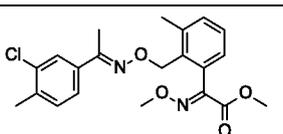
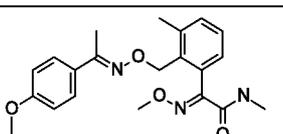
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
101		70	37	60	17
102		60	11	90	43
103		40	3	35	4
104		22	15	19	11
105		18	1	39	13
106		5	1	32	9
107		1	0	15	1
108		1	0	1	0
109		8	1	12	0
110		20	3	30	1
111		28	8	46	10

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
112		13	3	30	9
113		25	26	41	25
114		38	5	52	15
115		83	63	92	75
116		85	57	85	67
117		85	10	88	12
118		10	0	32	0
119		93	63	92	63
120		43	4	90	8
121		100	98	98	92
122		100	73	93	90

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
123		100	82	90	78
124		98	87	92	75
125		72	9	90	44
126		87	34	95	70
127		90	44	93	62
128		32	2	77	2
129		28	1	24	2
130		20	1	40	1
131		0	0	2	0
132		1	0	6	0
133		1	0	2	0

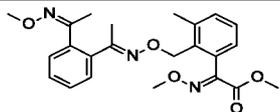
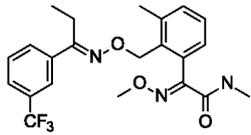
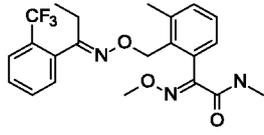
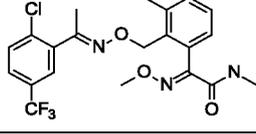
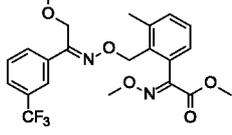
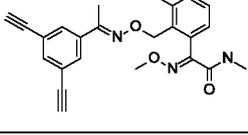
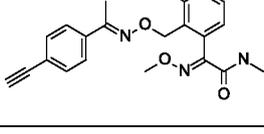
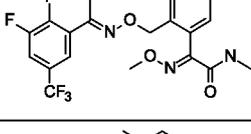
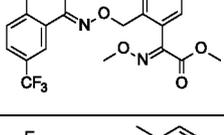
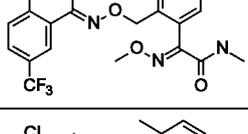
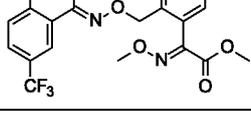
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
134		37	10	22	7
135		15	1	16	2
136		1	0	3	2
137		19	2	50	5
138		47	2	35	1
139		47	2	72	24
140		8	0	13	4
141		2	0	2	0
142		19	5	26	5
143		4	0	15	0

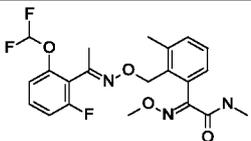
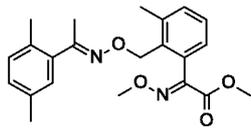
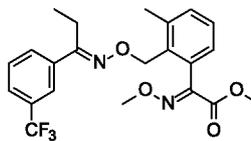
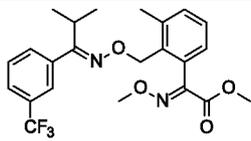
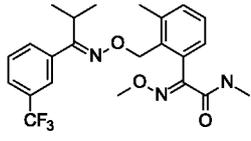
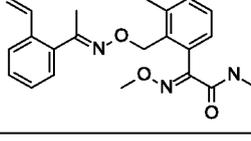
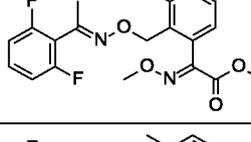
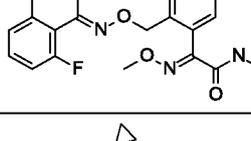
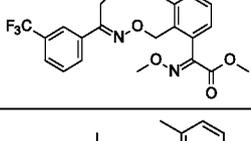
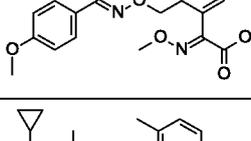
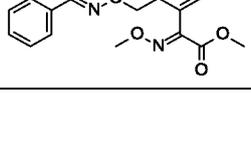
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
144		87	80	92	90
145		28	8	37	16
146		73	12	77	48
147		73	18	95	18
148		9	2	13	7
149		83	45	87	31
150		56	8	70	29
151		37	3	53	6
152		24	1	38	7
153		12	3	22	1

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
154		30	13	63	9
155		97	30	93	20
156		27	0	47	3
157		1	0	1	0
158		0	0	2	0
159		28	2	28	1
160		100	97	87	90
161		100	100	100	90
162		0	0	1	0
163		20	1	47	9
164		5	0	27	0

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
165		0	0	17	0
166		100	83	90	43
167		2	0	9	0
168		2	0	5	0
169		77	0	77	0
170		9	0	4	0
171		100	100	80	50
172		35	1	83	12
173		100	53	97	17
174		100	100	80	70
175		100	97	100	93

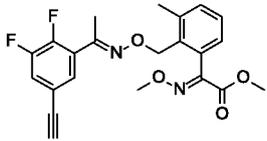
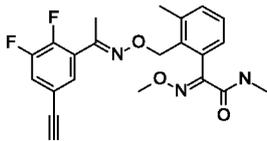
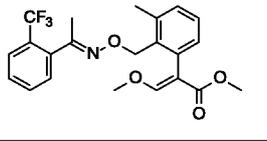
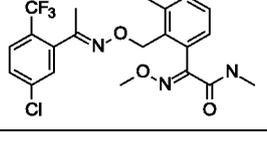
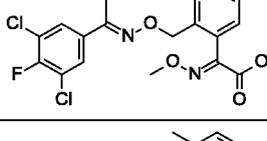
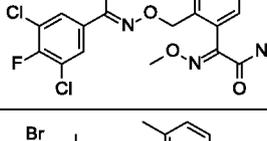
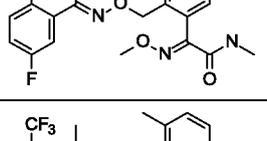
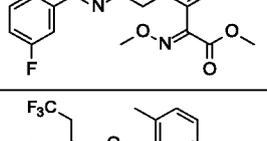
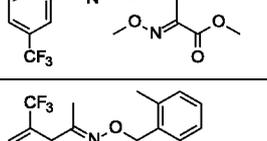
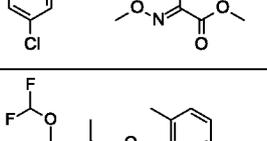
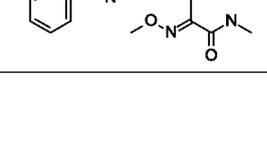
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
176		100	100	100	90
177		100	21	87	47
178		6	0	2	0
179		100	47	90	28
180		40	7	5	0
181		22	11	33	5
182		6	0	13	0
183		16	0	38	2
184		42	4	16	1
185		100	67	90	77
186		1	0	2	0

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
187		100	100	90	90
188		1	0	11	0
189		82	28	97	37
190		20	0	45	3
191		77	2	83	22
193		15	0	14	0
196		1	0	11	5
197		0	0	2	0
198		4	1	0	0
199		0	0	0	0
200		93	73	100	77

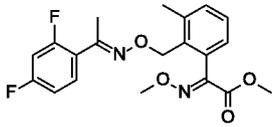
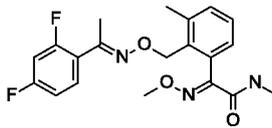
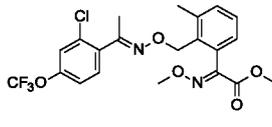
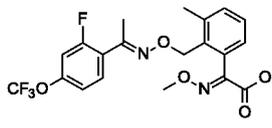
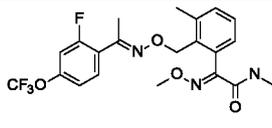
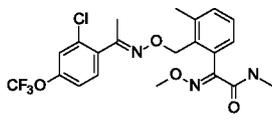
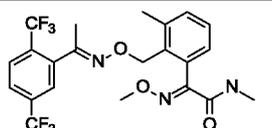
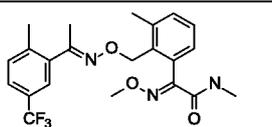
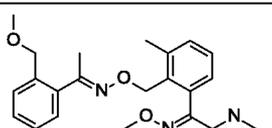
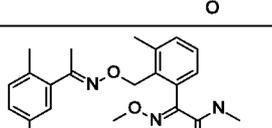
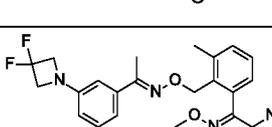
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
202		90	22	100	47
203		87	32	93	32
204		50	4	80	5
206		100	67	100	90
207		40	11	83	5
211		100	43	100	77
213		50	3	40	11
214		14	0	28	4
215		87	37	87	33
216		77	13	80	29
217		97	53	93	100

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
218		100	87	100	100
219		60	8	87	43
220		90	30	100	77
221		100	63	100	100
222		100	57	100	93
223		4	0	28	0
224		97	100	100	100
225		83	27	100	97
226		28	3	57	7
227		100	47	100	57
228		5	0	22	2

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
229		27	2	77	6
230		22	1	73	4
231		0	0	2	0
232		100	73	100	83
233		100	57	87	27
234		53	18	53	15
235		100	73	87	77
236		97	77	97	100
238		100	53	100	77
240		70	8	73	3
241		3	0	33	12

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
242		87	10	87	20
243		4	0	37	1
244		14	0	15	2
245		28	8	13	2
246		40	15	77	7
247		16	2	33	8
248		33	2	30	2
249		87	37	90	43
250		90	90	90	80
251		80	80	80	80
252		50	3	87	32

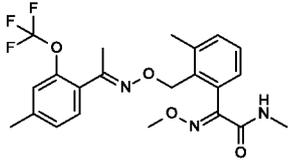
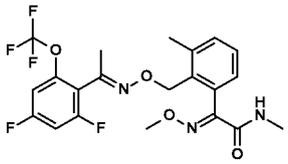
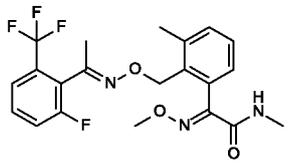
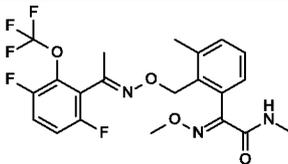
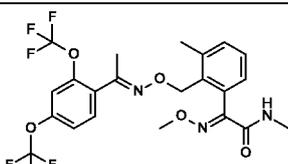
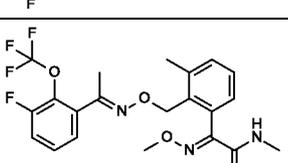
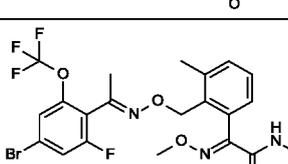
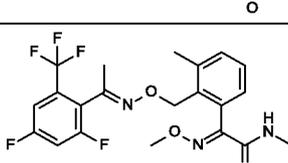
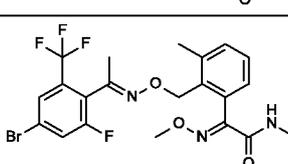
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
253		100	87	100	57
254		100	77	100	100
255		97	83	100	87
256		50	18	70	20
257		93	35	100	57
258		32	7	73	8
259		80	17	93	40
260		22	0	22	0
261		70	9	87	32
262		63	1	47	4
263		80	15	73	22

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
266		67	18	90	43
267		2	0	10	4
268		63	6	60	17
269		5	0	18	0
270		3	0	0	1
271		5	1		
272		60	8		
273		60	3		
277		100	60	100	100
278		90	60	90	93
282			15		18

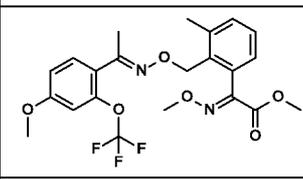
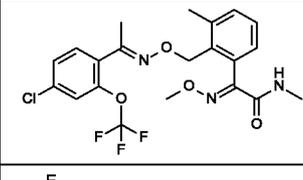
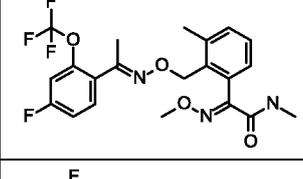
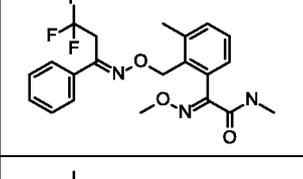
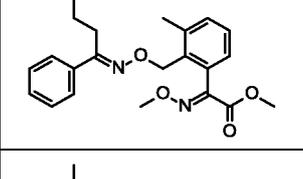
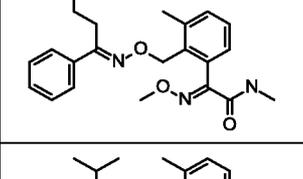
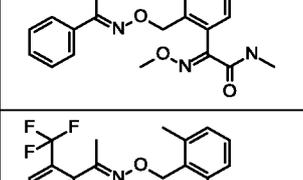
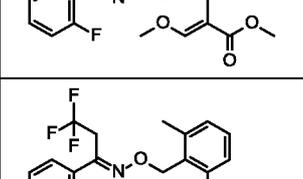
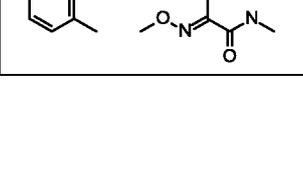
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
283		83	30	87	22
284		63	44	62	34
285		87	50	90	35
286		67	15	97	27
288		87	30	97	20
290		92	14	83	21
294		1	1	2	0
295		2	0	11	0
296		100	40	100	83
297		90	37	87	37

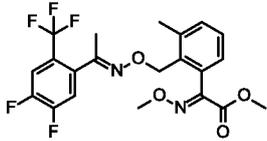
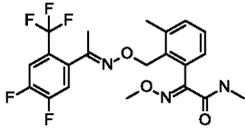
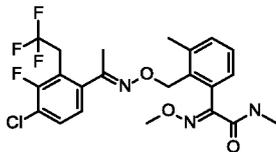
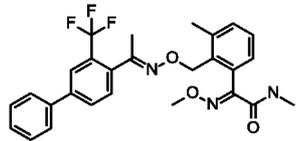
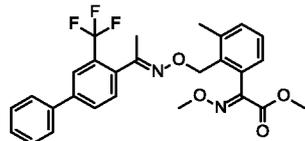
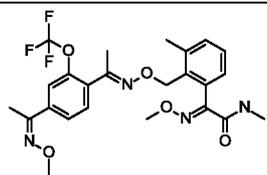
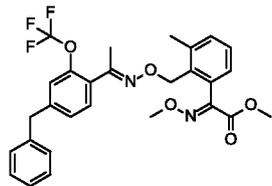
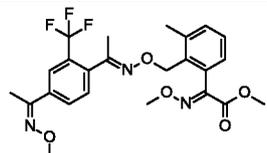
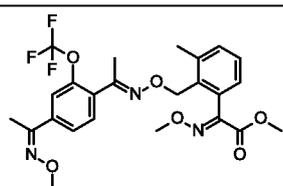
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
298		63	7	97	37
299		53	13	53	22
302		47	4	47	3
303		2	0	12	0
304		53	28	100	37
312		100	53		
314		100	40		
315		100	60		
321		100	40		
324		2	1	12	0

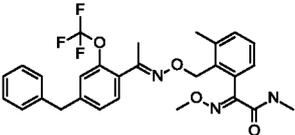
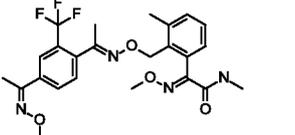
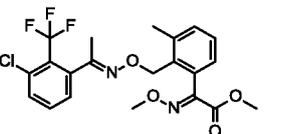
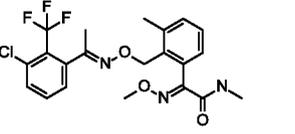
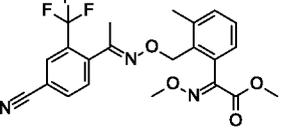
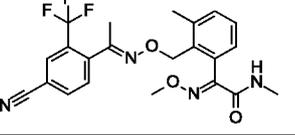
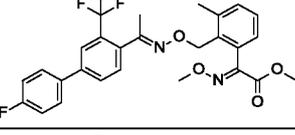
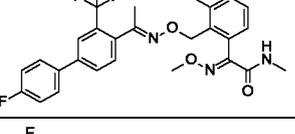
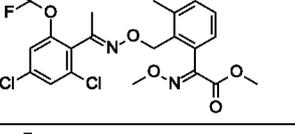
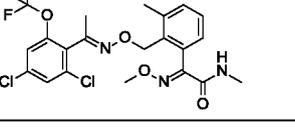
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
325		24	4	22	1
326		25	0	30	1
327		23	3	48	4
328		33	8	23	5
329		100	53	100	73
330		83	24	93	17
335		77	53	80	25
336		63	20	50	17
337		9	0	13	1

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
340		23	4	42	7
344		6	0	16	0
345		22	1	32	1
346		4	0	5	0
349		97	50	97	35
354		17	2	21	4
355		34	7	48	4
357		13	1	18	0
358		77	17	83	18

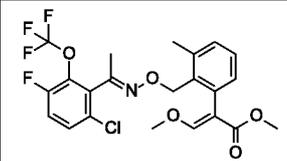
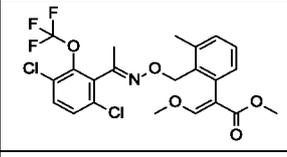
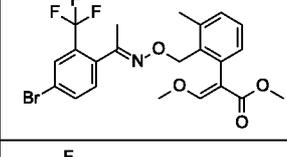
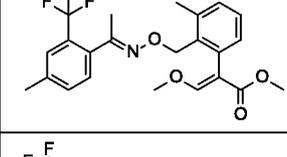
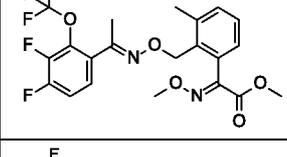
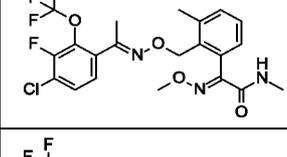
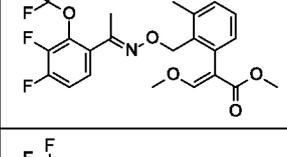
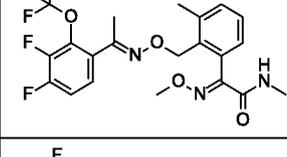
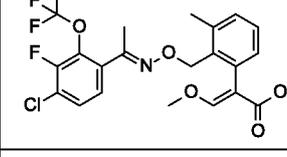
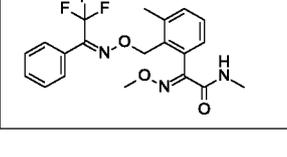
Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
359		100	37	100	43
360		53	9	80	5
361		80	18	88	31
363		29	1	25	2
365		77	15	97	43
366		53	13	83	12
367		63	9	93	30
368		83	47	90	73
372		85	26	85	16

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
373		77	27	100	38
375		47	8	40	6
378		18	1	17	1
380		53	5	60	12
387		60	30	80	47
388		1	0	3	0
389		28	4	43	3
390		22	0	18	2
393		93	55	93	42

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
409		77	40	83	73
410		9	0	35	1
412		47	6	40	6
413		40	15	33	15
414		53	9	53	15
415		47	5	67	11
416		57	27	67	25
417		35	18	63	22
418		70	33	73	57

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
419		40	18	60	12
420		8	0	12	1
421		100	33	87	57
422		30	0	32	2
423		100	57	93	53
424		100	27	97	50
425		27	28	53	40
426		7	1	27	10
427		100	90	60	47
428		70	11	83	20

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
429		83	50	67	43
430		22	6	37	17
431		32	7	40	12
432		12	0	13	3
433		83	67	80	57
435		93	57	87	60
436		70	15	73	27
437		2	0	8	0
440		93	23	73	23
441		100	43	97	50

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
442		100	93	80	77
444		100	47	83	53
445		15	1	30	2
446		2	0	6	0
447		7	0	33	1
449		33	10	57	9
450		3	1	4	1
451		1	0	2	0
452		60	6	70	14
458		93	57	83	50

Обработка соединением		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания в %			
№	Структура	P2 при 4 м.д.	P2 при 16 м.д.	P6 при 4 м.д.	P6 при 16 м.д.
461		26	2	52	6
462		37	6	55	10
463		6	0	3	0
464		1	0	8	0

Сравнительные испытания

Таблица С1:

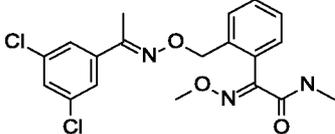
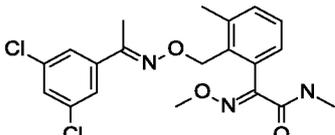
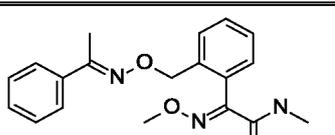
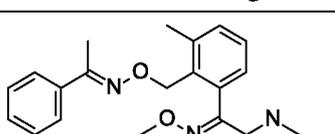
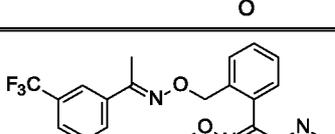
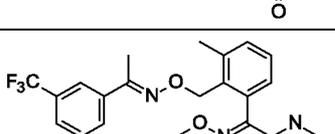
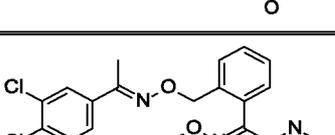
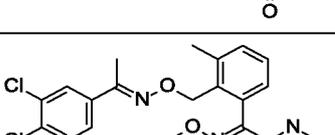
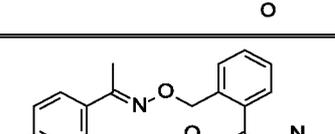
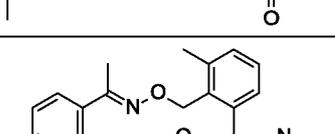
5

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)			
		P2 at 4 м.д.	P2 при 16 м.д.	P6 при 4 м.д.	P6 при 16 м.д.
Трифлуксистербин как сравнительный пример		71	17	79	33
Прим. 9		35	23	41	4

Таблица С2:

		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)

Соединение	Структура	Р2 при 4 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Сравнительный пример		6	30
Прим. 231		0	2
Сравнительный пример		27	70
Прим. 58		0	4
Сравнительный пример		100	100
Прим. 6		0	23
Сравнительный пример		40	80
Прим. 158		1	4
Сравнительный пример		43	80
Прим. 157		0	2

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Сравнительный пример		100	97
Прим. 4		2	17
Сравнительный пример		87	100
Прим. 31		0	12
Сравнительный пример		12	38
Прим. 8		1	13
Сравнительный пример		43	77
Прим. 41		4	35
Сравнительный пример		35	83
Прим. 165		0	27

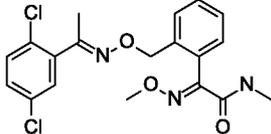
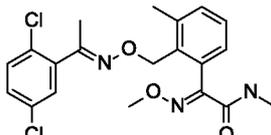
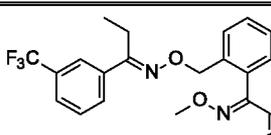
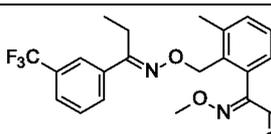
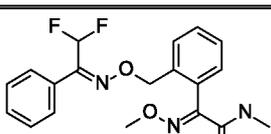
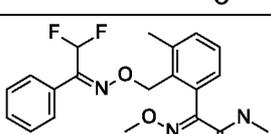
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Сравнительный пример		87	97
Прим. 130		33	67
Сравнительный пример		60	70
Прим. 188		2	30
Сравнительный пример		43	90
Прим. 73		1	37
Необработанный		100	99

Таблица С3:

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		23	28
Прим. 120		6	15
Сравнительный пример		87	80
Прим. 126		32	60
Сравнительный пример		37	28
Прим. 113		17	6
Сравнительный пример		37	63
Прим. 159		0	0
Сравнительный пример		11	4

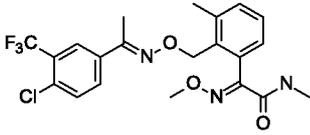
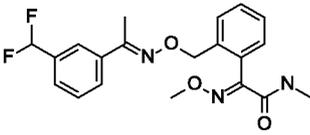
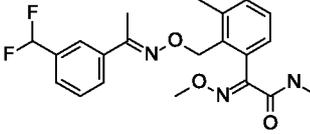
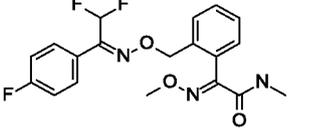
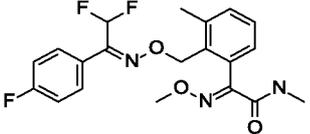
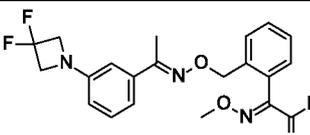
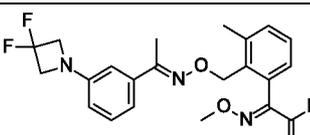
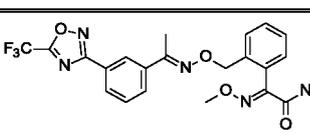
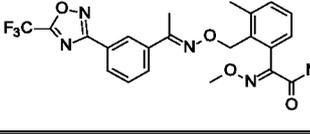
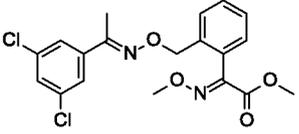
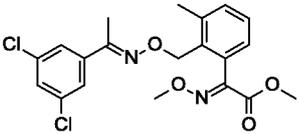
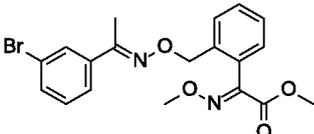
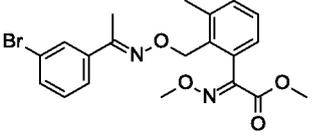
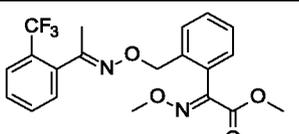
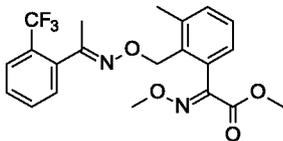
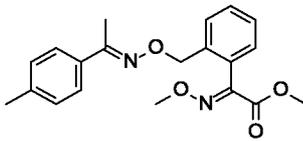
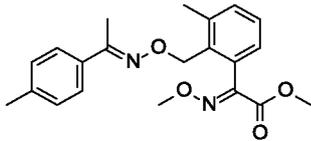
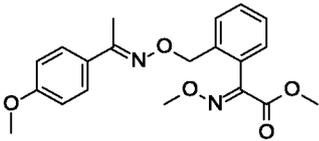
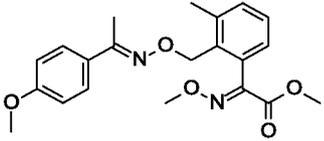
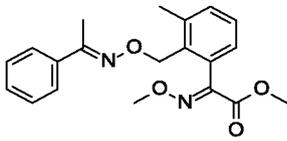
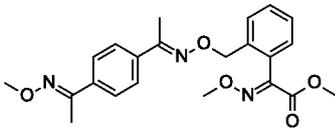
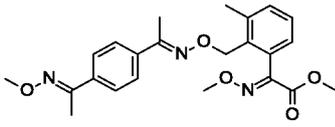
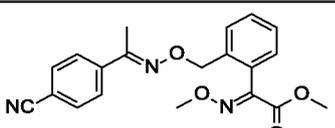
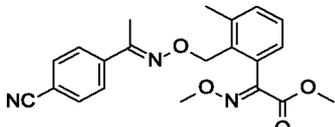
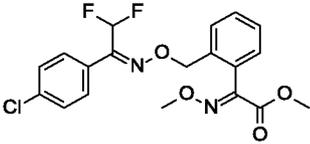
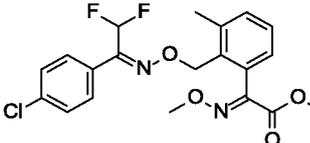
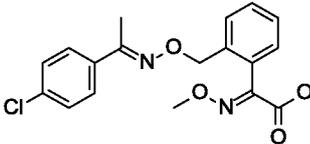
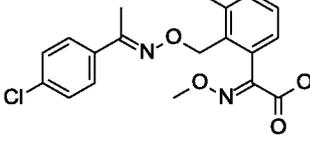
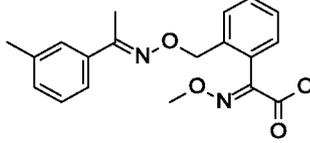
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 60		0	0
Сравнительный пример		16	35
Прим. 12		3	9
Сравнительный пример		15	15
Прим. 27		0	0
Сравнительный пример		70	53
Прим. 282		15	18
Сравнительный пример		23	32
Прим. 205		1	1
Необработанный		100	87

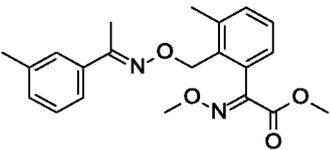
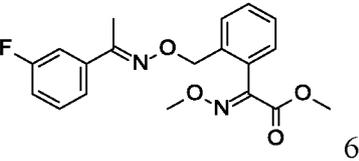
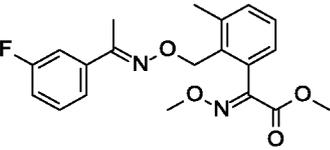
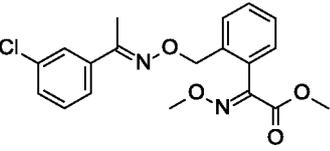
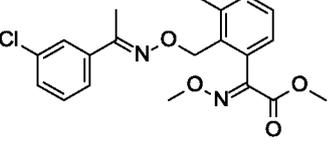
Таблица С4:

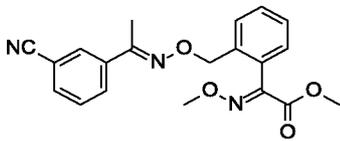
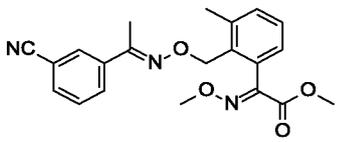
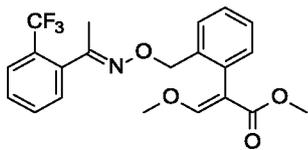
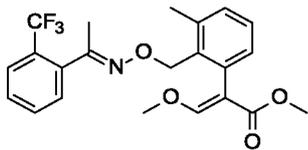
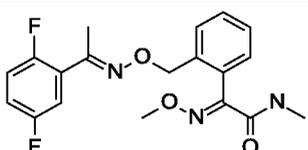
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		27	17
Прим. 3		2	1
Сравнительный пример		80	87
Прим. 56		32	15
Сравнительный пример		87	90

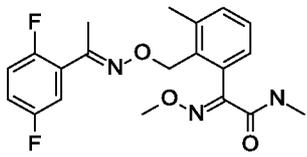
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 36		47	57
Сравнительный пример		25	10
Прим. 5		1	4
Сравнительный пример		67	33
Прим. 216		20	15

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 30		2	1
Сравнительный пример		57	60
Прим. 181		12	5
Сравнительный пример		87	53
Прим. 155		23	18

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		100	90
Прим. 20		30	18
Сравнительный пример		63	43
Прим. 154		25	17
Сравнительный пример		93	83

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 76		1	0
Сравнительный пример		90	80
Прим. 86		6	7
Сравнительный пример		73	70
Прим. 153		5	1

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример		80	43
Прим. 104		37	28
Сравнительный пример		11	9
Прим. 244		0	2
Сравнительный пример		1	22

		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
Соединение	Структура	Р2 при 16 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Прим. 131		0	0
Необработанный		>90	>85

Результаты в Таблицах С1 - С4 показывают, что специфический заместитель в положении R³ улучшает фунгицидную активность против фитопатогенных грибов, содержащих аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, по сравнению с соединениями, где положение R³ является незамещенным.

Таблица С5:

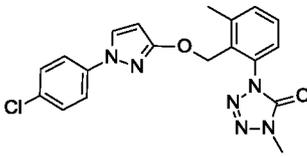
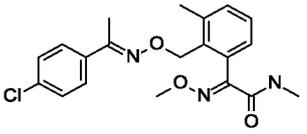
		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.016	0.016	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L	MONGNI
Сравнительный пример из WO 2017/157923		87	98	100	97
Прим. 158		38	66	79	71

Таблица С6а:

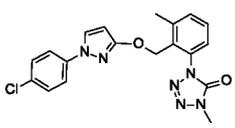
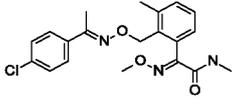
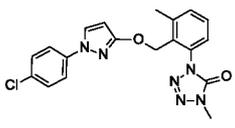
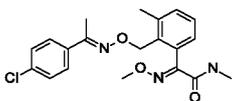
		РНАКРА P1 DL Уровень заболевания (%) Qo I-чувствительный изолят дикого типа (0 % F129L)							
		Тестовая концентрация (м.д.)							
Соединение	Структура	0	0.3	1	3	10	30	100	300
Сравнительный пример из WO 17/157923		93	78	80	77	48	30	18	5
Прим. 158			38	7	2	1	4	5	4

Таблица С6б:

		РНАКРА P1 DL Уровень заболевания (%) Qo I-устойчивый F129L изолят (100 % F129L)							
		Тестовая концентрация (м.д.)							
Соединение	Структура	0	0.3	1	3	10	30	100	300
Сравнительный пример из WO 17/157923		93	88	90	95	92	90	65	52
Прим. 158			87	57	8	2	4	4	5

5 Результаты в таблицах С5-С6б показывают, что соединения согласно настоящему изобретению значительно улучшают фунгицидную активность против фитопатогенных грибов, содержащих аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, по сравнению с применением соединения, раскрытого в WO 10 2017/157923.

Таблица С7а:

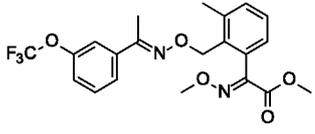
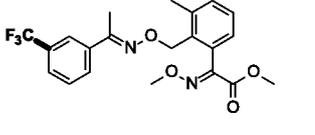
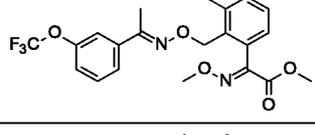
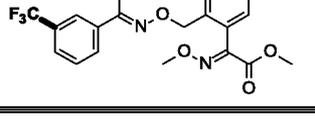
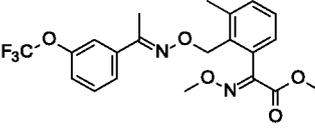
		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.016	0.025	4
Соединение	Структура	PYRIOR	ALTESO дикого типа	PYRNTE дикого типа	CERCSO
Сравнительный пример из WO 98/23156		100	94	84	33
Прим. 9		38	73	44	11

Таблица С7b:

		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)
Соединение	Структура	P2 при 4 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		17
Прим. 9		6
Необработанный		92

5

Таблица С8а:

		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	0.016	4
Соединение	Структура	PYRIOR	COLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		100	77	94	87

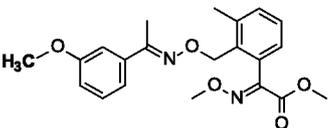
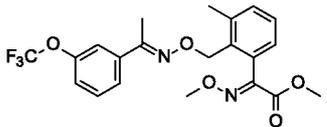
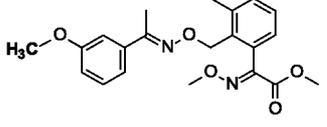
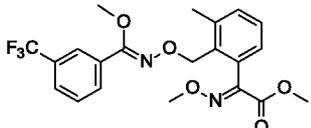
		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	0.016	4
Соединение	Структура	PYRIOR	COLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Прим. 84		48	33	43	39

Таблица С8b:

		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.25	0.25	0.063	0.016
Соединение	Структура	PYRNTE дикого типа	PYRNTE F129L	LEPTNO	MONGNI
Сравнительный пример из WO 98/23156		87	84	79	86
Прим. 84		39	49	60	32

- Результаты в таблицах С7а - С8b показывают, что специфический заместитель R^a концевго фенила улучшает фунгицидную активность против фитопатогенных грибов по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники.
- 5

Таблица С9:

		Рост грибов (%)		
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	4
Соединение	Структура	PYRIOR	LEPTNO	CERCSO
Сравнительный пример из WO 98/23156		58	100	56

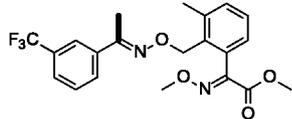
		Рост грибов (%)		
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	4
Соединение	Структура	PYRIOR	LEPTNO	CERCSO
Прим. 9		38	67	11

Таблица C10:

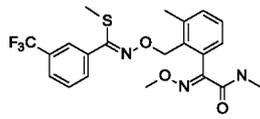
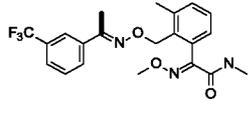
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.063	0.016	4	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	LEPTNO	ALTESO F129L	CERCSO	MONGNI
Сравнительный пример из WO 98/23156		49	93	85	66	84
Прим. 8		13	70	55	27	54

Таблица C11a:

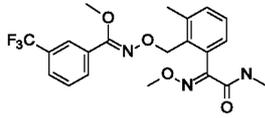
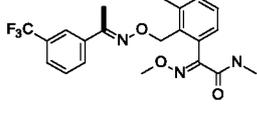
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.016	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	LEPTNO	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		39	77	95	100	87
Прим. 8		13	57	70	56	52

Таблица С11b:

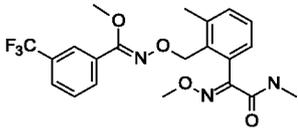
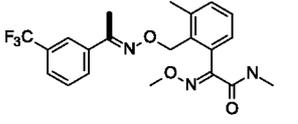
		Рост грибов (%)	
Применяемая концентрация (м.д.)		4	0.016
Соединение	Структура	CERCSO	MONGNI
Сравнительный пример из WO 98/23156		60	80
Прим. 8		27	54

Таблица С12:

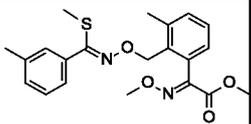
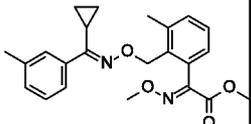
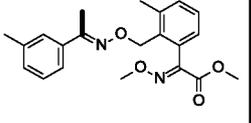
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.016	0.25
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	COLLLA	MONGNI	PYRTNE F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		87	61	81	69	
Сравнительный пример из WO 98/23156		82	89	93	84	87
Прим. 76		43	0	39	35	66

Таблица С13:

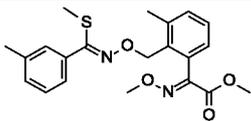
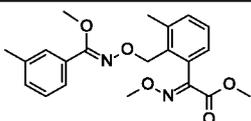
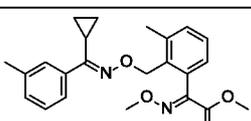
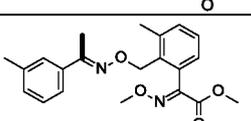
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.063	0.016	0.016	0.25	4
Соединение	Структура	LEPTNO	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L	PYRNTE дикого типа	CERCSO
Сравнительный пример из WO 98/23156		85	67	66	59	71
Сравнительный пример из WO 98/23156		65	93	81	53	67
Сравнительный пример из WO 98/23156		100	100	87	78	87
Прим. 76		39	55	37	39	28

Таблица С14:

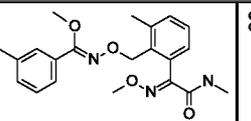
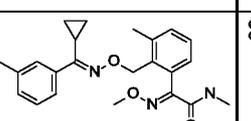
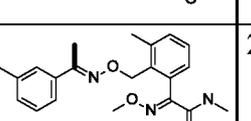
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.016	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	COLLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		80	100	81	93	95
Сравнительный пример из WO 98/23156		81	87	93	89	93
Прим. 77		20	49	39	73	69

Таблица С15а:

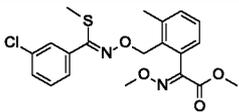
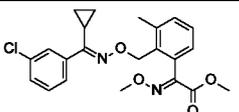
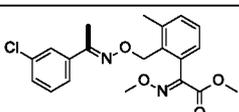
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.016	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	COLLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		88	39	82	94	100
Сравнительный пример из WO 98/23156		83	39	89	81	89
Прим. 153		50	0	55	71	68

Таблица С15b:

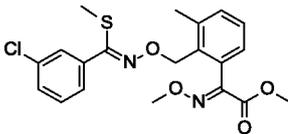
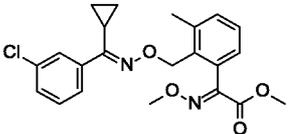
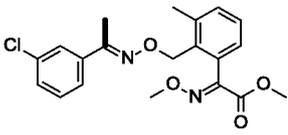
		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.063	0.25	4	0.016
Соединение	Структура	LEPTNO	PYRNTE дикого типа	CERCSO	MONGNI
Сравнительный пример из WO 98/23156		88	57	62	95
Сравнительный пример из WO 98/23156			69	61	
Прим. 153		55	31	26	75

Таблица С16а:

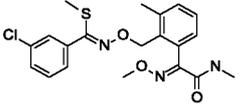
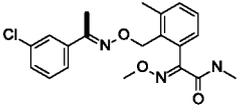
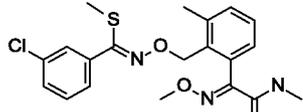
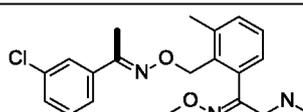
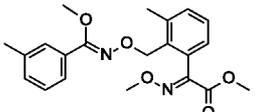
		Рост грибов (%)				
Применяемая концентрация (м.д.)		0.016	0.25	0.063	0.25	0.016
Соединение	Структура	PYRIOR	SEPTTR	COLLLA	ALTESO дикого типа	ALTESO F129L
Сравнительный пример из WO 98/23156		100	59	82	43	90
Прим. 157		15	20	63	27	57

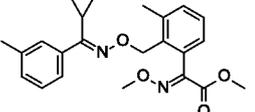
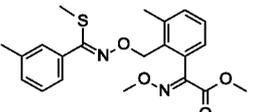
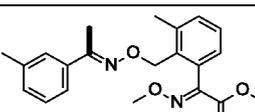
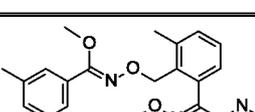
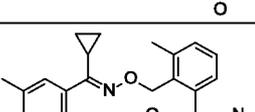
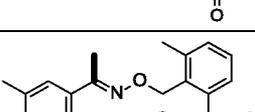
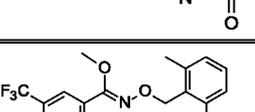
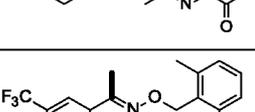
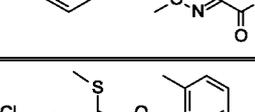
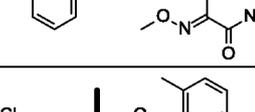
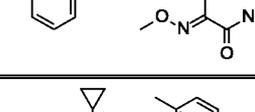
Таблица С16b:

		Рост грибов (%)			
Применяемая концентрация (м.д.)		0.25	0.25	4	0.016
Соединение	Структура	PYRNTE дикого типа	PYRNTE F129L	CERCISO	MONGN I
Сравнительный пример из WO 98/23156		76	80	78	100
Прим. 157		54	58	36	56

5

Таблица С17:

		РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
Соединение	Структура	P2 при 4 м.д.	P6 при 16 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		83	57

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		80	37
Сравнительный пример из WO 98/23156		60	30
Прим. 76		35	4
Сравнительный пример из WO 98/23156			45
Сравнительный пример из WO 98/23156		67	67
Прим. 77		37	20
Сравнительный пример из WO 98/23156			23
Прим. 9			1
Сравнительный пример из WO 98/23156		20	9
Прим. 157		1	1
Сравнительный пример из WO 98/23156		83	87

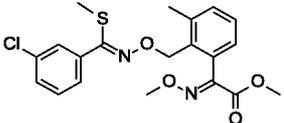
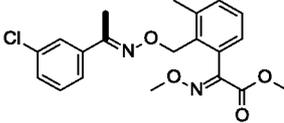
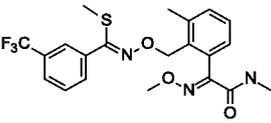
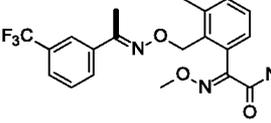
Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 4 м.д.	Р6 при 16 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		47	18
Прим. 153		19	5
Необработанный		92	75

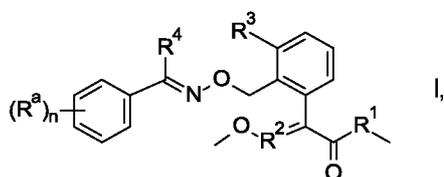
Таблица C18:

Соединение	Структура	РНАКРА (F129L) Уровень заболевания (%)	
		Р2 при 1 м.д.	Р6 при 4 м.д.
Сравнительный пример из WO 98/23156		32	43
Прим. 8		6	1
Необработанный		92	75

Результаты в таблицах C9-C18 показывают, что специфический заместитель R⁴ улучшает фунгицидную активность в отношении фитопатогенных грибов по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединений формулы I



5

где

R^1 выбран из O и NH;

R^2 выбран из CH и N;

R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -

10

моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногогалоген-этенила, дигалоген-этенила, C_3 - C_6 -циклоалкила и -O- C_1 - C_4 -алкила;

R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, C_2 - C_4 -галогеналкинила, -C(=O)- C_1 - C_4 -алкила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила), -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -галогеналкила) и - C_1 - C_4 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила;

15

R^a выбран из галогена, CN, -NR⁵R⁶, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=O)- C_1 - C_4 -алкила, -O-CH₂-C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкенила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, -O- C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

20

где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C_1 - C_2 -алкиленовый линкер,

25

и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b :

R^b выбран из галогена, CN, NH₂, NO₂, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила, и -O- C_1 - C_4 -галогеналкила;

30

R^5 , R^6 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_2 - C_4 -алкинила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

как таковых и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и
5 сельскохозяйственно приемлемых солей, для борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

2. Применение по п. 1, где в формуле I R^1 выбран из O и NH; и R^2
10 выбран из CH и N, при условии, что R^2 представляет собой N в случае, когда R^1 представляет собой NH.

3. Применение по п. 1 или п. 2, где в формуле I R^3 выбран из C_1 - C_2 -
15 алкила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и -O- C_1 - C_2 -алкила.

4. Применение по любому из пп. 1 - 3, где в формуле I R^4 выбран из
20 C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, -C(=O)- C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила и -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила).

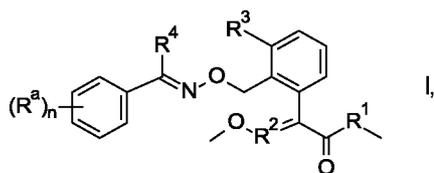
5. Применение по любому из пп. 1 - 4, где в формуле I R^a выбран из
25 C_1 - C_3 -алкила, C_2 - C_3 -алкенила, C_2 - C_3 -алкинила, -O- C_1 - C_3 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила, -O-CH₂-C(=N-O- C_1 - C_2 -алкил)- C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_4 -циклоалкила, -O- C_3 - C_4 -циклоалкила, фенила, 3-
- 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер, и где алифатические и циклические фрагменты R^a
30 являются незамещенными или несут 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b , которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, метила и C_1 -галогеналкила.

6. Применение по любому из пп. 1 - 5, где фитопатогенные грибы представляют собой ржавчину сои (*Phakopsora pachyrhizi* и/или *P. meibomiae*).

7. Способ борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, который включает:

лечебную и/или профилактическую обработку растений или материала для размножения указанных растений, подверженных риску заболевания от указанных фитопатогенных грибов, и/или нанесение на указанные фитопатогенные грибы эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I, как указано в любом из пп. 1 – 5, или содержащей его композиции.

8. Соединения формулы I



15

где

R^1 выбран из O и NH;

R^2 выбран из CH и N;

R^3 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -моногогалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногалоген-этенила, дигалоген-этенила, C_3 - C_6 -циклоалкила и -O- C_1 - C_4 -алкила;

R^4 выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, C_2 - C_4 -галогеналкинила, -C(=O)- C_1 - C_4 -алкила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила), -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -галогеналкила) и - C_1 - C_4 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^a выбран из CN, NH- C_1 - C_4 -алкила, N(C_1 - C_4 -алкила) $_2$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=O)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкенила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, -O- C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

30

где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C₁-C₂-алкиленовый линкер,

и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b:

R^b выбран из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

как таковые и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей.

9. Соединения по п. 8, где R¹ выбран из O и NH; и R² выбран из CH и N, при условии, что R² представляет собой N в случае, когда R¹ представляет собой NH.

10. Соединение по любому из пп. 8 - 9, где R³ выбран из C₁-C₂-алкила, C₁-C₂-моногогалогеналкила, C₁-C₂-дигалогеналкила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₂-алкила.

11. Соединение по любому из пп. 8 - 10, где R⁴ выбран из C₁-C₆-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₁-C₆-галогеналкила, C₂-C₄-галогеналкенила, -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-алкила) и -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-галогеналкила).

12. Соединения по любому из пп. 8 - 11, где n представляет собой 1, 2 или 3.

13. Соединения по любому из пп. 8 - 12, где R^a выбран из CN, NH-C₁-C₂-алкила, N(C₁-C₂-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₂-алкила, -C=(N-O-CH₃)-CH₃, C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- или 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где

указанные фенил, гетероциклоалкил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер, и где указанный фенил является незамещенным или несет 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b, выбранные из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила.

5

14. Агрохимические композиции, которые содержат вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение формулы I, как указано в любом из пп. 8 – 13, как таковое или в форме его стереоизомера или сельскохозяйственно приемлемой соли или таутомера или N-оксида.

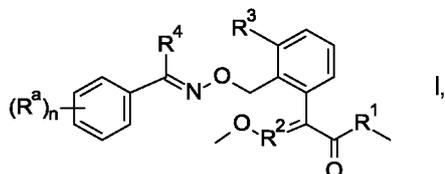
10

15. Способ борьбы с фитопатогенными грибами, который включает: лечебную и/или профилактическую обработку растений или материала для размножения указанных растений, подверженных риску заболевания от указанных фитопатогенных грибов, и/или нанесение на указанные

15 фитопатогенные грибы по меньшей мере одного соединения формулы I, как указано в любом из пп. 8 – 13, или агрохимической композиции как указано в п. 14.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединений формулы I



5 где

R^1 выбран из O и NH;

R^2 выбран из CH и N;

R^3 выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_2 -
 моногалогеналкила, C_1 - C_2 -дигалогеналкила, моногалоген-этенила, дигалоген-
 этенила, C_3 - C_6 -циклоалкила и -O- C_1 - C_4 -алкила;

10

R^4 выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, -C(=O)- C_1 - C_2 -алкила, C_1 -
 C_4 -галогеналкила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, -(C_1 - C_2 -алкил)-O-(C_1 - C_2 -алкила) и
 -CH₂-циклопропила;

15

R^a выбран из галогена, CN, -NR⁵R⁶, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 -
 C_4 -алкинила, -O- C_1 - C_4 -алкила, -C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, -C(=O)- C_1 -
 C_4 -алкила, -O-CH₂-C(=N-O- C_1 - C_4 -алкил)- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 -
 C_6 -циклоалкенила, - C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, -O- C_3 - C_6 -циклоалкила,
 фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила
 и 5- или 6-членного гетероарила,

20

где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо
 атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил
 присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C_1 - C_2 -
 алкиленовый линкер,

25

и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются
 незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества
 одинаковых или разных групп R^b :

R^b выбран из галогена, CN, NH₂, NO₂, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O-
 C_1 - C_4 -алкила, и -O- C_1 - C_4 -галогеналкила;

30

R^5 , R^6 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, C_1 -
 C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_2 - C_4 -алкинила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; как таковых и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей, для борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам.

2. Применение по п. 1, где в формуле I R¹ выбран из O и NH; и R² выбран из CH и N, при условии, что R² представляет собой N в случае, когда R¹ представляет собой NH.

3. Применение по п. 1 или п. 2, где в формуле I R³ выбран из C₁-C₂-алкила, C₁-C₂-моногогалогеналкила, C₁-C₂-дигалогеналкила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₂-алкила.

4. Применение по любому из пп. 1 - 3, где в формуле I R⁴ выбран из C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₂-алкила, C₁-C₄-галогеналкила и -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-алкила).

5. Применение по любому из пп. 1 - 4, где в формуле I R^a выбран из C₁-C₃-алкила, C₂-C₃-алкенила, C₂-C₃-алкинила, -O-C₁-C₃-алкила, -C(=N-O-C₁-C₂-алкил)-C₁-C₂-алкила, -O-CH₂-C(=N-O-C₁-C₂-алкил)-C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, -C₁-C₂-алкил-C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- или 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер, и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются незамещенными или несут 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b, которые независимо друг от друга выбраны из галогена, CN, метила и C₁-галогеналкила.

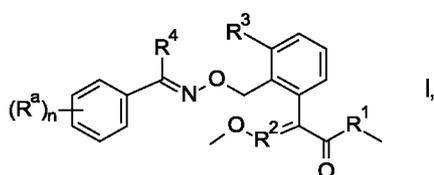
6. Применение по любому из пп. 1 - 5, где фитопатогенные грибы представляют собой ржавчину сои (*Phakopsora pachyrhizi* и/или *P. meibomiae*).

7. Способ борьбы с фитопатогенными грибами, которые содержат аминокислотную замену F129L в митохондриальном белке цитохроме b, придающую устойчивость к Qo ингибиторам, который включает:

лечебную и/или профилактическую обработку растений или материала для
 5 размножения указанных растений, подверженных риску заболевания от
 указанных фитопатогенных грибов, и/или нанесение на указанные
 фитопатогенные грибы эффективного количества по меньшей мере одного
 соединения формулы I, как указано в любом из пп. 1 – 5, или содержащей его
 композиции.

10

8. Соединения формулы I



где

R¹ выбран из O и NH;

15 R² выбран из CH и N;

R³ выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₁-C₂-моногогалогеналкила, C₁-C₂-дигалогеналкила, моногогалоген-этенила, дигалоген-этенила, C₃-C₆-циклоалкила и -O-C₁-C₄-алкила;

20 R⁴ выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₁-C₄-галогеналкила, C₂-C₄-галогеналкенила, -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-алкила) и -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-галогеналкила);

25 R^a выбран из CN, NH-C₁-C₄-алкила, N(C₁-C₄-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₄-алкила, -C(=N-O-C₁-C₄-алкил)-C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-циклоалкенила, -C₁-C₂-алкил-C₃-C₆-циклоалкила, -O-C₃-C₆-циклоалкила, фенила, 3- - 6-членного гетероциклоалкила, 3- - 6-членного гетероциклоалкенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

где указанные фенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через C₁-C₂-алкиленовый линкер,

и где алифатические и циклические фрагменты R^a являются
5 незамещенными или несут 1, 2, 3, 4 или до максимального количества одинаковых или разных групп R^b:

R^b выбран из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

10 как таковые и в форме их стереоизомеров и таутомеров, и их N-оксидов и сельскохозяйственно приемлемых солей.

9. Соединения по п. 8, где R¹ выбран из O и NH; и R² выбран из CH и N, при условии, что R² представляет собой N в случае, когда R¹ представляет собой NH.

15

10. Соединение по любому из пп. 8 - 9, где R³ выбран из C₁-C₂-алкила, C₁-C₂-моногогалогеналкила, C₁-C₂-дигалогеналкила, C₃-C₄-циклоалкила и -O-C₁-C₂-алкила.

20

11. Соединение по любому из пп. 8 - 10, где R⁴ выбран из C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила и -(C₁-C₂-алкил)-O-(C₁-C₂-алкила).

12. Соединения по любому из пп. 8 - 11, где n представляет собой 1, 2 или 3.

25

13. Соединения по любому из пп. 8 - 12, где R^a выбран из CN, NH-C₁-C₂-алкила, N(C₁-C₂-алкила)₂, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)-C₁-C₂-алкила, -C=(N-O-CH₃)-CH₃, C₃-C₄-циклоалкила, -O-C₃-C₄-циклоалкила, фенила, 3- - 5-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные гетероциклоалкил и гетероарил помимо атомов углерода содержат 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные фенил, гетероциклоалкил и гетероарил присоединены непосредственно или через атом кислорода или через метиленовый линкер, и где

30

указанный фенил является незамещенным или несет 1, 2 или 3 одинаковые или разные группы R^b, выбранные из CN, NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила.

5 14. Агрохимические композиции, которые содержат вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение формулы I, как указано в любом из пп. 8 – 13, как таковое или в форме его стереоизомера или сельскохозяйственно приемлемой соли или таутомера или N-оксида.

10 15. Способ борьбы с фитопатогенными грибами, который включает: лечебную и/или профилактическую обработку растений или материала для размножения указанных растений, подверженных риску заболевания от указанных фитопатогенных грибов, и/или нанесение на указанные фитопатогенные грибы по меньшей мере одного соединения формулы I, как указано в любом из пп. 8 – 13, или агрохимической композиции как указано в п.
15 14.