



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106256

(13) C2

(51) МПК

C07D 498/18 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

A01N 43/86 (2006.01)

A01N 43/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 08318	(72) Винахідник(и):	Цянь Сюйхун (CN), Лі Чжун (CN), Шао Сюйшен (CN), Сюй Сяюнь (CN), Сюй Чжипін (CN), Сун Гунхуа (CN)
(22) Дата подання заявки:	09.12.2010	(73) Власник(и):	ІСТ ЧАЙНА ЮНІВЕРСИТЕТІ ОФ САЙНС ЕНД ТЕКНОЛОДЖІ, 130 Meilong Road Shanghai 200237, China (CN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.08.2014	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	200910258534.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 1997820 A1, 03.12.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.12.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2012, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CN2010/079591, 09.12.2010		

(54) ДВОВАЛЕНТНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОРІДНЕНІ З НІКОТИНОМ СПОЛУКИ, ЩО МАЮТЬ КИСНЕВИЙ МІСТОК, ТА СПОСОБИ ЇХ ПРИГОТУВАННЯ

(57) Реферат:

Описано нітрометиленові аналоги імідаклоприду, а саме двовалентні гетероциклічні сполуки, що мають кисневий місток (неонікотиніди), одержані з діальдегідів, способи їх приготування та використання. Описано сполуки, представлені формулою (А) або (В), їх оптичні ізомери або агрохімічно прийнятні солі. Також розкриті агрохімічні композиції, що містять зазначені сполуки, їх оптичні ізомери або агрохімічно прийнятні солі, використання зазначених агрохімічних композицій і способи приготування зазначених сполук, їх оптичних ізомерів або агрохімічно прийнятних солей. Сполуки та їх похідні мають високу інсектицидну активність проти деяких шкідників сільськогосподарського та лісового господарства, включаючи рівнокрилих і лускокрилих шкідників, таких як попелиці, носатки, білокрилки, цикадки, трипси звичайні, бавовняний коробковий хробак, гусінь капустниці, капустяна совка, бавовняна гусінь та гусениці.

UA 106256 C2

Область Технічного Застосування

Даний винахід пов'язаний з новим спорідненим з ніотином інсектицидом та способами його приготування та застосування. Зокрема, даний винахід пов'язаний із нітрометиленовими аналогами імідаклоприда та двовалентними та маючими кисневий місток, гетероциклічними спорідненими з ніотином сполуками (або неоніотиноїдними сполуками), побудованими діальдегідами, та способами їх приготування.

Передумови винаходу

Нові споріднені з ніотином пестициди, що представлені імідаклопридом, мають високу інсектицидну дію, широкий інсектицидний спектр та низьку токсичність для ссавців та водних тварин, сприятливі систематичні властивості та придатну стабільність у місці використання, а також екологічність; тому стали важливою гарячою точкою для нових агрохімічних відкриттів. Згодом, у послідовності були відкриті серії споріднених з ніотином інсектицидів, наприклад тіаклоприд, клотіанідин, тіаметоксам, ацетаміприд, нітенпірам та дінотефуран (дивіться європейські патенти 247477, 296453, 685477, 235725, 235725, 315826, 192060, 244777, 0386565, 580553 та 1031556 й японські патенти 62292765, 8259568, 8291171 та 7242633).

Однак, оскільки часте й надмірне використання імідаклоприда викликало серйозні проблеми стійкості та структурна подібність споріднених з ніотином призвела до перехресної резистентності серед них, застосування цього класу сполук було в певній мірі обмежено й розвиток нових сполук цього класу обмежено. Між тим, споріднені з ніотином сполуки є інсектицидними перш за все щодо Рівнокрилих та Твердокрилих і їх відносно вузький інсектицидний спектр також обмежував їх застосування в боротьбі зі шкідниками.

Тому, необхідним в області є структурно модифікувати нітрометиленові сполуки з високою активністю для продукування нових, навіть більш ефективних інсектицидів, вирішення проблем стійкості споріднених з ніотином інсектицидів, розширення спектру інсектицидів та застосування того ж самого для інсектицидних композицій.

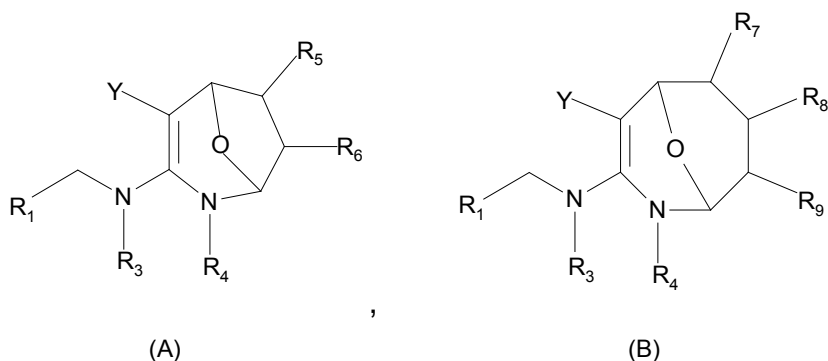
Розкриття Винаходу

Даний винахід надає нові, більш ефективні інсектициди, таким чином вирішуючи проблеми стійкості споріднених з ніотином інсектицидів, розширяючи спектр інсектицидів та вирішуючи проблеми, що існують в області.

Одна ціль даного винаходу – надати сполуку, що є високоефективною в боротьбі зі шкідниками, та спосіб її приготування.

Інша ціль даного винаходу – надати захист для запобігання від нападу та ураження комахами сільськогосподарських культур в період росту й збирання врожаю.

В одному аспекті даний винахід надає гетероциклічну споріднену з ніотином сполуку, маючу кисневий місток, що вибирається зі сполук формули (A) або (B), або її оптичний ізомер чи агрохімічно прийнятна сіль:



Де:

R₁ – це азот-, кисень- та/або сірковмісний п'яти- або шестичленний гетероцикл; галогенований азот-, кисень-, та/або сірковмісний п'яти- або шестичленний гетероцикл; або заміщений чи незаміщений феніл, де замісник обраний з однієї або кількох наступних груп: галоген, C₁₋₄ галогенований алкіл або C₁₋₄ хлорований алкоксі;

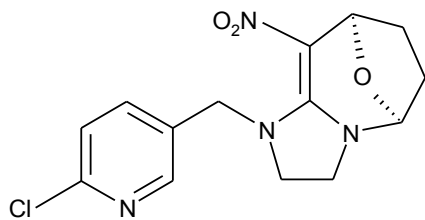
R₃ та R₄ – незалежно один від одного: гідроген; C₁₋₆ алкіл; аліл; бензіл; C₁₋₄ алкоксі - C₁₋₄ алкіл; C₁₋₄ алкоксикарбоніл; феноксикарбоніл; C₂₋₆ алкінілкарбоніл; C₂₋₃ алкенілкарбоніл; C₃₋₆ циклоалкілкарбоніл; бензоїл; або бензоїл, фуранілкарбоніл, або N, N-диметілкарбоніл, заміщені одним або кількома замісниками, обраними з атомів галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галоалкілу, C₁₋₄ алкоксі та C₁₋₄ алкілкарбонілу; або R₃ та R₄ разом утворюють -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- або -CH₂-XR-CH₂, де X – це гетероатом та R – це замісник гетероатому, обраний із: водню; C₁₋₆

алкілу; алілу; бензілу; фенілу; C₁₋₄ алкокси - C₁₋₄ алкілу; C₁₋₄ алкоксикарбонілу; феноксикарбонілу; C₂₋₆ алкінілкарбонілу; C₂₋₃ алкенілкарбонілу; C₃₋₆ циклоалкілкарбонілу; бензоїлу; або бензоїлу, фуранілкарбонілу або N, N-диметілкарбонілу, заміщеним однією або кількома замісниками, обраними з атомів галогену, C₁₋₄ галоалкіла, C₁₋₈ насиченого чи ненасиченого алкіла або алкокси та C₁₋₄ алкілкарбоніла;

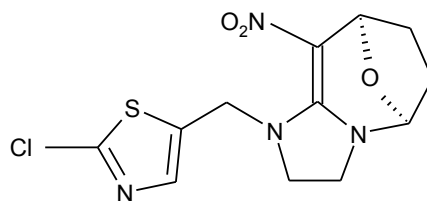
R₅, R₆, R₇, R₈, та R₉ - водень, насичений або ненасичений C₁₋₄ алкіл, галоген, C₁₋₈ насичений або ненасичений алкокси, галогенований C₁₋₄ насичений або ненасичений алкокси, C₁₋₄ алкілкарбоніл, C₁₋₈ алкіл складний ефір, C₁₋₄ алкілсульфонат, феніл або бензіл; та

Y – це нітро, ціано, трифторметіл, трифторацетіл або три фторметансульфоніл.

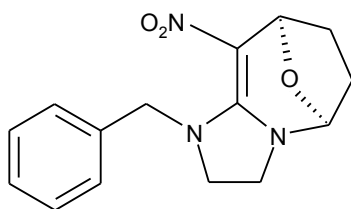
У переважному варіанті здійснення гетероциклічна споріднена з ніотином сполука, маюча кисневий місток, обрана з наступних груп:



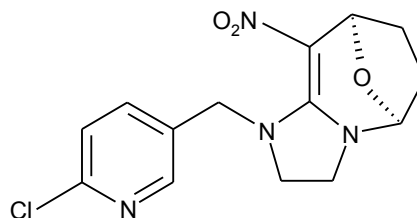
(1a)



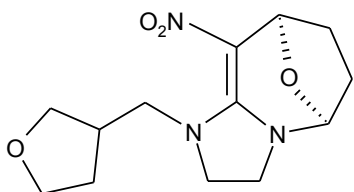
(1b)



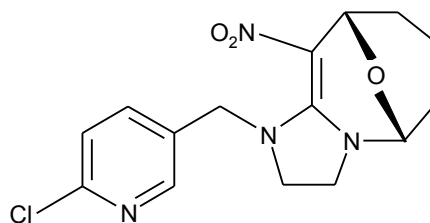
(1c)



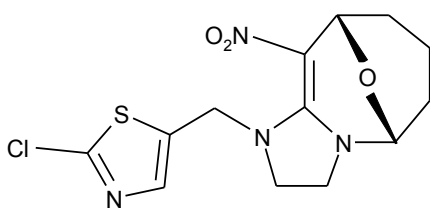
(1d)



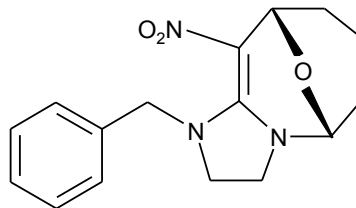
(1e)



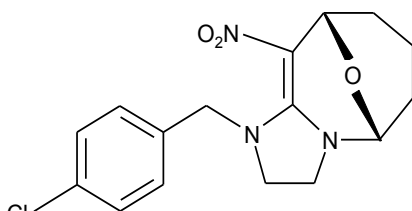
(2a)



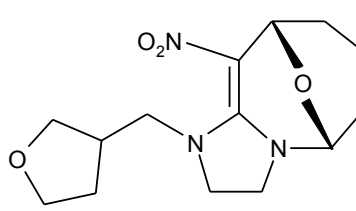
(2b)



(2c)



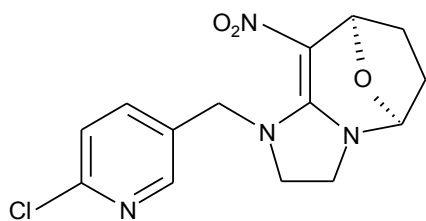
(2d)



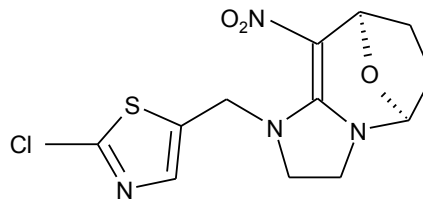
(2e)

та

В іншому переважному варіанті здійснення гетероциклічна споріднена з ніотином сполука, маюча кисневий місток, обрана з наступних груп:



(1a) та



(1b).

В іншому переважному варіанті здійснення гетероциклічна споріднена з нікотинном сполука, маюча кисневий місток, є антагоністом нікотинних ацетилхолінових рецепторів комах.

В іншому переважному варіанті здійснення активність гетероциклічних споріднених з нікотинном сполук, маючих кисневий місток (1a) та (1b) проти імідаклоприд-стійких бурі рисової цикадки й тютюнової білокрилки становить від 2 до 30 разів від імідаклоприду.

В іншому аспекті даний винахід надає агрохімічну композицію, що включає:

(а) 0,001 – 99,99 вага% вищезазначеної гетероциклічної спорідненої з нікотинном сполуки, маючої кисневий місток, оптичного ізомера або її агрохімічно прийнятної солі або їх комбінації; та

(b) агрохімічно прийнятний носій та/або наповнювач.

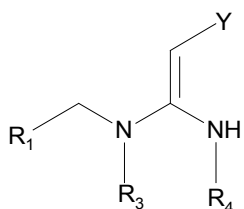
В іншому аспекті даний винахід відноситься до застосування зазначеної агрохімічної композиції у винищенні або запобіганні сільськогосподарських шкідників, санітарних шкідників та шкідників, що ставлять під загрозу здоров'я тварин; або як інсектицидної композиції для знищення або запобігання сільськогосподарських шкідників, санітарних шкідників та шкідників, що ставлять під загрозу здоров'я тварин.

В іншому аспекті даний винахід надає спосіб для знищення та/або запобігання шкідників, спосіб включає нанесення вказаної агрохімічної композиції на рослини, що страждають або можуть страждати від шкідників, на оточуючий ґрунт та їх навколишнє середовище.

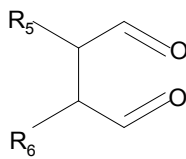
В іншому аспекті даний винахід відноситься до застосування вказаної сполуки, оптичного ізомеру або її агрохімічно прийнятної солі або їх комбінації у приготуванні інсектицидної композиції.

Ще в одному аспекті даний винахід надає спосіб приготування вказаної сполуки, або оптичного ізомеру або її агрохімічно прийнятні солі, спосіб, що включає наступні кроки:

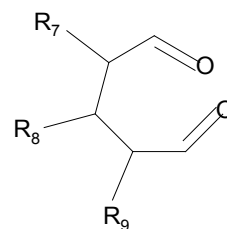
отримання сполуки формули (A) або (B) в результаті реакції сполуки формули (a) зі сполукою формули (b) або (c) при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти,



(a)



(b)

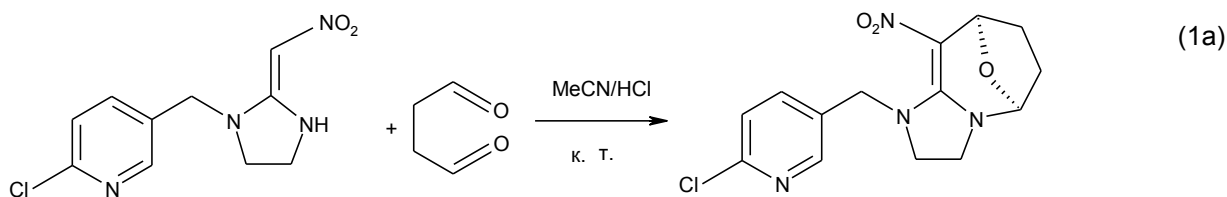
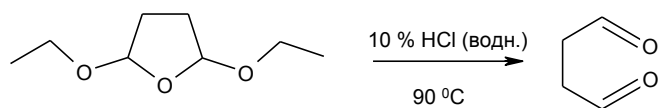


(c)

де R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ та Y як зазначено вище.

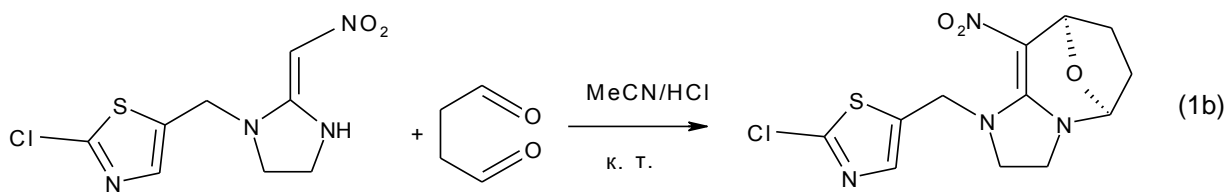
В переважному варіанті здійснення вказаний метод включає наступні кроки:

отримання сполуки формули (1a) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти;

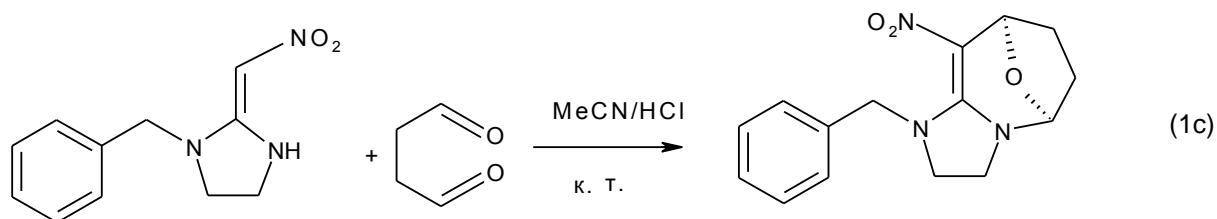


5

отримання сполуки формули (1b) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти;

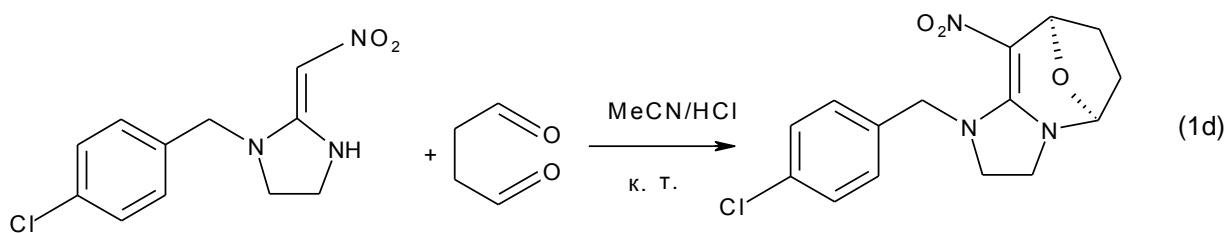


отримання сполуки формули (1c) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти;



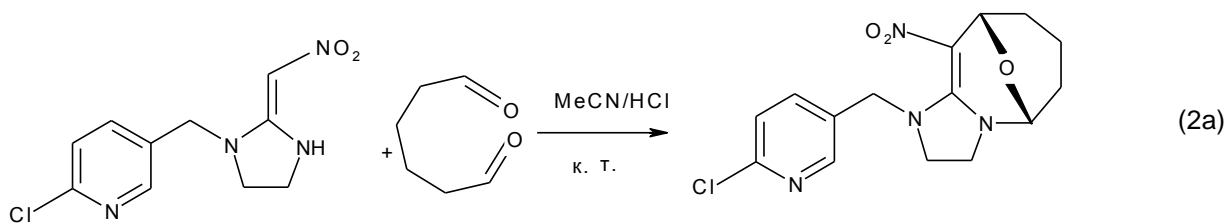
10

отримання сполуки формули (1d) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти;

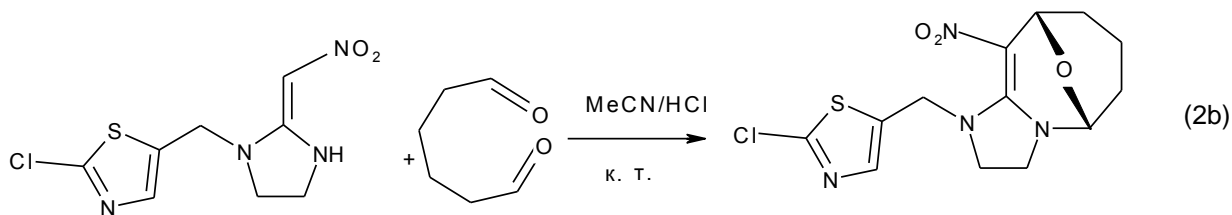


15

отримання сполуки формули (2a) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти;

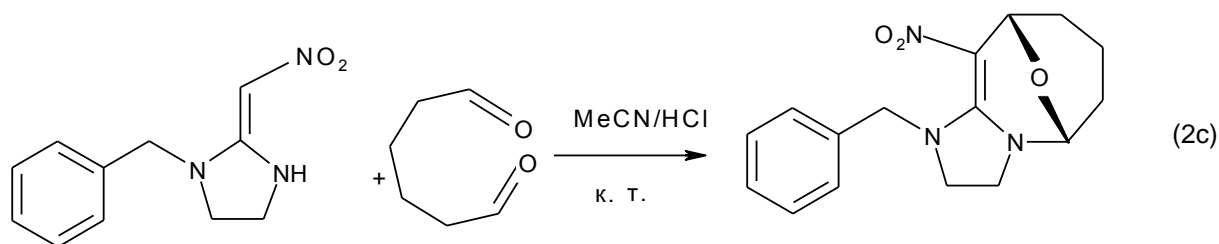


отримання сполуки формули (2b) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти;



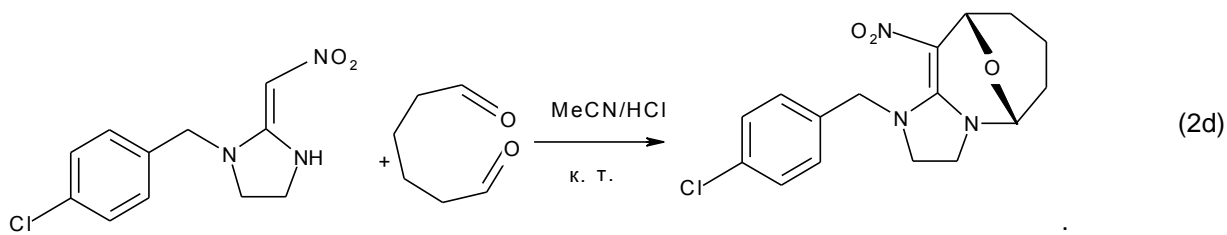
5

отримання сполуки формули (2c) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти;



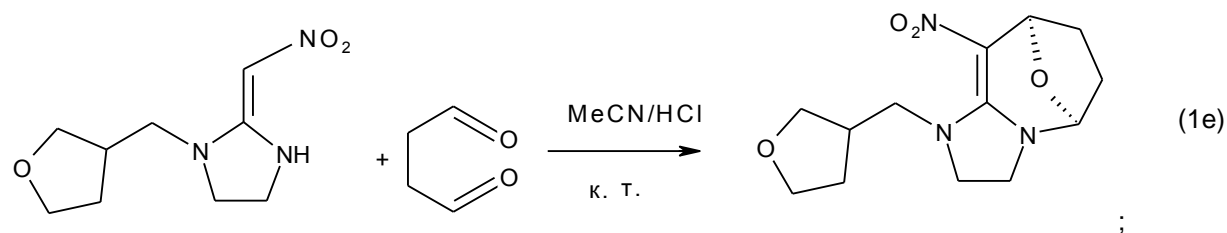
10

отримання сполуки формули (2d) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти;



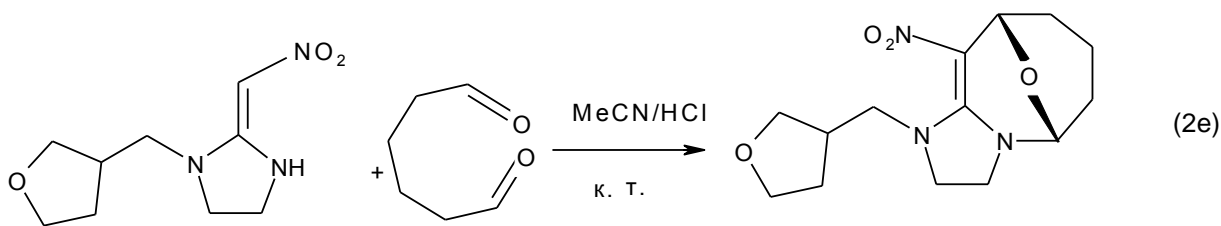
15

отримання сполуки формули (1e) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти; та



20

отримання сполуки формули (2e) шляхом проведення наступної реакції протягом 2-24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти.



Конкретні варіанти здійснення

Завдяки екстенсивним та інтенсивним дослідженням, що основані на структурі імідаклоприд нітрометилена існуючих імідаклоприд нітрометилена споріднених з ніотином інсектицидів, винахідники даного винаходу, за рахунок реакції діальдегіда з імідаклоприд нітрометиленовою сполукою, синтезували нову споріднену з ніотином сполуку, що має помітно покращену інсектицидну активність та володіє ширшим інсектицидним спектром. Автори даного винаходу вдосконалили даний винахід, оснований на вищезазначеному.

Визначення функціональних груп

Як тут використовується, вираз "C₁₋₆ алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого алкілу, що має від одного до шести атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл або аналогічні групи.

Вираз "C₁₋₄ алкокси" відноситься до лінійного або розгалуженого алкокси, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, наприклад, метоксі, етоксі, пропоксі, ізопропоксі, бутоксі, ізобутоксі, втор-бутоксі, трет-бутоксі або аналогічні групи.

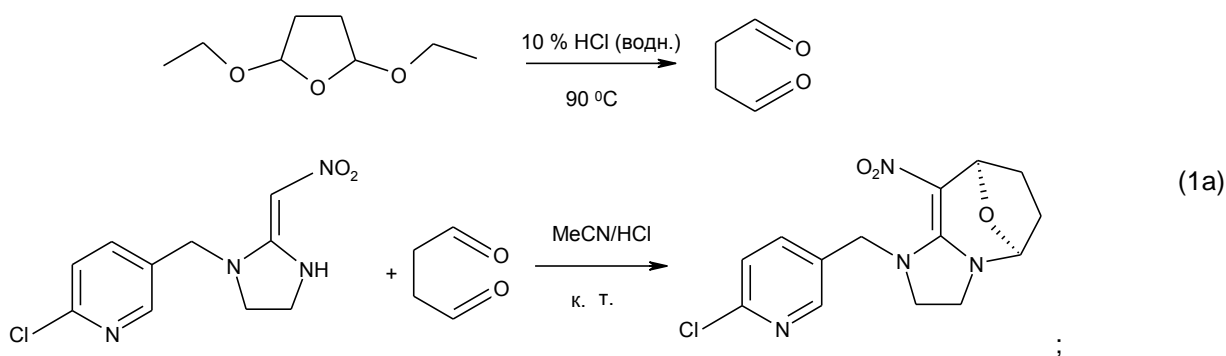
Вираз "галоген" відноситься до фтору, хлору, бромов або йоду. Вираз "галогенований" відноситься до групи, заміщеної одним або кількома різними або однаковими атомами галогену, що вказані вище, наприклад, трифторметил, пентафторетил або аналогічні групи.

Вираз "п'яти- або шестичленний гетероцикл" відноситься до п'яти- або шестичленного кільця, що містить один або кілька гетероатомів, обраних з азоту, кисню або сірки, наприклад, піридил, триазоліл, піримідил, тетрагідрофураніл, оксазоліл тощо.

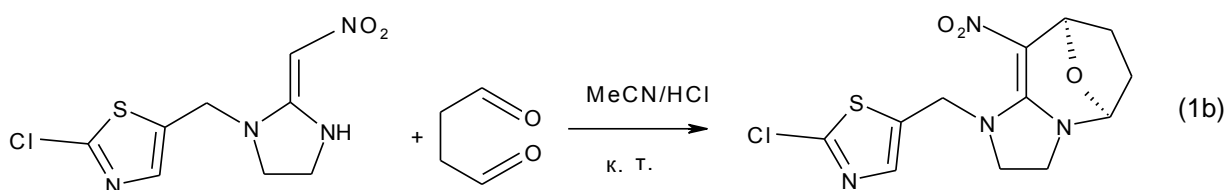
Спосіб приготування сполуки даного винаходу

Сполука даного винаходу може бути синтезована через реакційні кроки, описані вище.

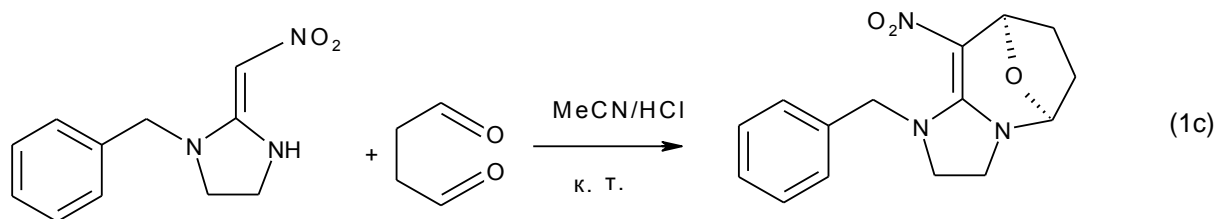
В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (1a) виглядає наступним чином:



В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (1b) виглядає наступним чином:

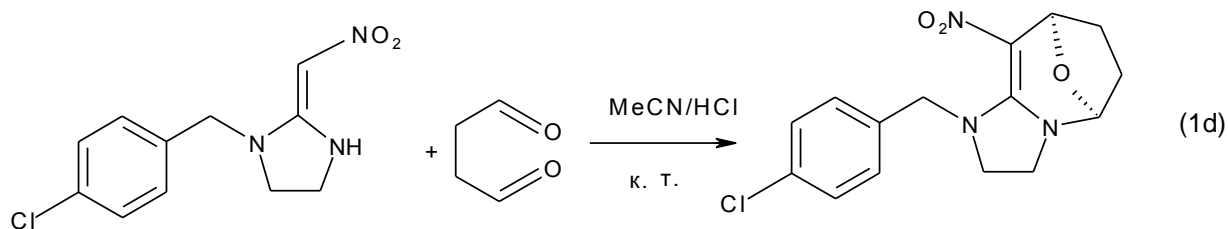


В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (1c) виглядає наступним чином:

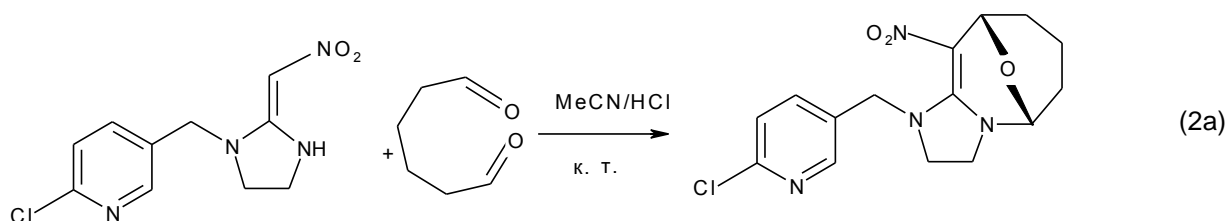


В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (1d) виглядає наступним чином:

5

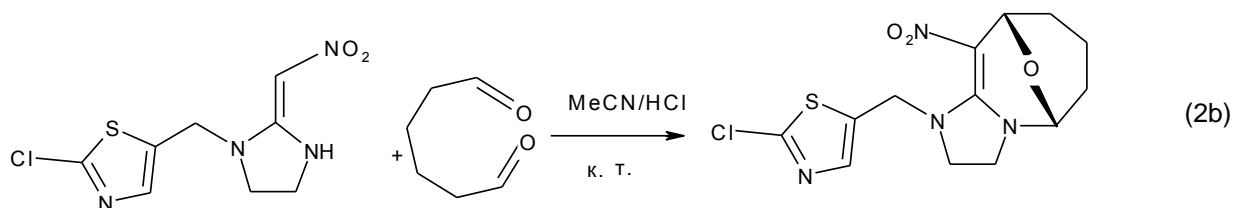


В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (2a) виглядає наступним чином:



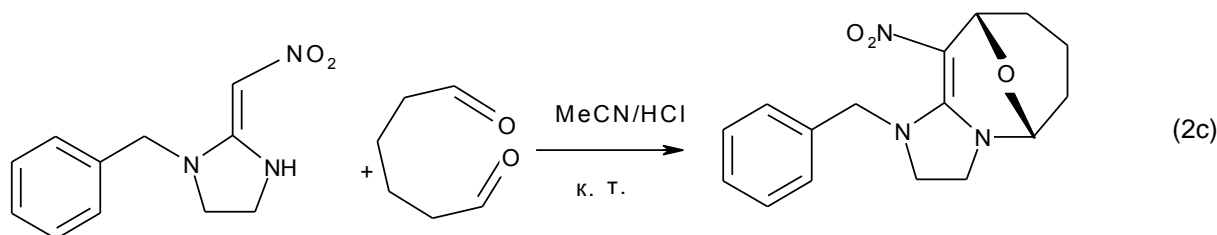
10

В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (2b) виглядає наступним чином:



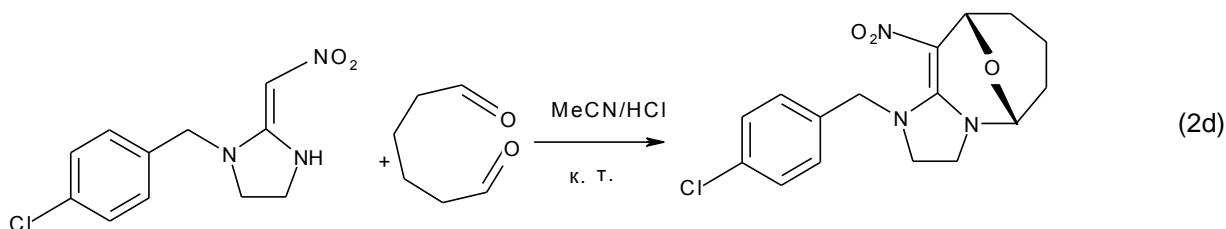
15

В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (2c) виглядає наступним чином:



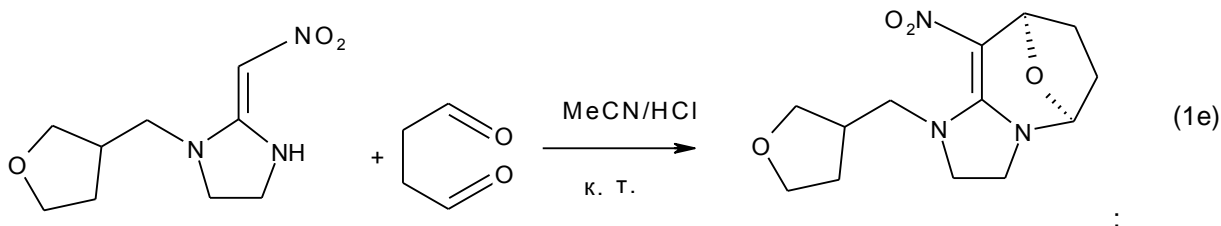
20

В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (2d) виглядає наступним чином:

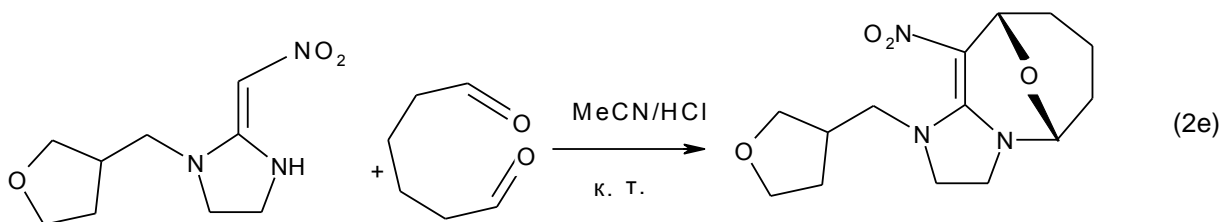


В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (1e) виглядає наступним чином:

5



В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб синтезу сполуки формули (2e) виглядає наступним чином:



10

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполуки формул від (1a) до (1e) можуть бути приготовані в результаті наступних реакцій:

Змішаний розчин 2,5-діетоксі тетрагідрофурану (2 г, 12,5 ммоль) та водного розчину соляної кислоти (0,1 М, 10 мл) нагрівали до 90 °С та проводили реакцію протягом однієї години, а потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали в реакцію ацетонітрил (40 мл) та нітрометиленовий аналог імідаклоприду (10 ммоль) та розмішували систему при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою TLC, та після завершення реакції, реакцію нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Систему екстрагували, розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (о/о)), щоб отримати блідо-жовтий порошок, тобто продукт.

В іншому варіанті здійснення сполуки формул від (2a) до (2e) можуть бути приготовані в результаті наступних реакцій:

Нітрометиленовий аналог імідаклоприду (5 ммоль), 30 мл безводного ацетонітрилу, 3 мл 25 % водного розчину глутаральдегіду та каталітичну кількість HCl поміщали в 50-мл круглодонну колбу. Розмішували реакційну суміш при кімнатній температурі та контролювали за допомогою TLC. Після завершення реакції систему нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та екстрагували. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (о/о)) щоб отримати блідо-жовтий порошок, тобто продукт.

Інсектицидна активність діючої речовини даного винаходу

Вираз "діюча речовина даного винаходу" або "активна сполука даного винаходу" відноситься до сполуки даного винаходу або її оптичного ізомеру чи агрохімічно прийнятної солі, що має помітно покращену інсектицидну активність та ширший інсектицидний спектр.

Вираз "агрохімічно прийнятна сіль" означає, що аніон такої солі формує агрохімічно прийнятні солі інсектицидів, відомі або прийнятні. Краще, щоб така сіль була водорозчинною.

Придатні кислотно-адитивні солі, що сформовані зі сполук формул (А) та (В), включають сіль, сформовану неорганічною кислотою, наприклад, гідроксид, фосфат, сульфат й нітрат; та сіль, сформовану органічною кислотою, наприклад, ацетат або бензоат.

Діюча речовина даного винаходу може бути використана для контролю та знищення різноманітних шкідників сільськогосподарських та лісових рослин, шкідників зернових, що зберігаються, шкідників, що завдають шкоди охороні здоров'я, шкідників, що завдають шкоди здоров'ю тварин тощо. В даній специфікації, "інсектицид" представляє будь-яку речовину, що володіє ефектом запобігання або контролю усіх вищезгаданих шкідників. Приклади шкідників включають, але не обмежені, Твердокрилих комах: *Sitophilus zeamais*, *Tribolium castaneum*, *Henosepilachna vigintioctomaculata*, *Henosepilachna sparsa*, *Agriotes fuscicollis*, *Anomala cupripes*, *Popillia quadriguttata*, *Monolepta hieroglyphica*, *Monochamus alternatus*, *Echinocnemus squameus*, *Basiprionota bisignata*, *Anoplophora chinensis*, *Apriona germari*, *Scolytus schevy* або *Agriotes fuscicollis*; Лускокрилих комах: *Lymantria dispar*; *Malacosoma neustria testacea*, *Diaphania perspectalis*, *Clania variegata*, *Cnidocampa flavescens*, *Dendrolimus punctatus*, *Orgyia gonostigma*, *Paranthrene tabaniformis*, *Spodoptera litura*, *Chilo suppressalis*, *Ostrinia nubilalis*, *Ephestia cautella*, *Adoxophyes orana*, *Laspeyresia splendana*, *Agrotis fucosa*, *Galleria mellonella*, *Plutella xylostella*, *Phyllocnistis citrella*, *Mythimna separata*; Півнокрилих комах: *Nephotettix cincticeps*, *Nilaparvata lugens*, *Pseudococcus comstocki*, *Unaspis yanonensis*, *Myzus persicae*, *Aphis gossypii*, *Lipaphis erysimi pseudobrassicae*, *Stephanitis nashi* або *Bemisia tabaci*; Прямокрилих комах: *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Grylotalpa africana* або *Locus migratoria*; або Термітів: *Solenopsis invicta* або *Coptotermes formosus*; Двокрилих комах: *Musca domestica*, *Aedes aegypti*, *Delia platura*, *Culex sp.* або *Anopheles sinensis*. Шкідники, що завдають шкоди здоров'ю тварин, включають *Boophilus microplus*, *Haemaphysalis longicornis*, *Hyalomma anatolicum*, *Hypoderma spp.*, *Fasciola hepatica*, *Moniezia benedeni*, *Ostertagia spp.*, *Trypanosoma evansi*, *Babesia bigemina* тощо.

Сполука даного винаходу є особливо ефективною проти сільськогосподарських та лісних комах, що мають колючо-сисні або ріжучо-сисні ротові апарати, наприклад, попелиці, цикадки, носатки, тріпси, білокрилки тощо.

Інсектицидні композиції, що містять діючу речовину даного винаходу

Звичайний спосіб може бути використаний для приготування інсектицидної композиції з діючої речовини даного винаходу. Такі активні сполуки можуть бути зроблені в звичайному складі, наприклад, розчинах, емульсіях, суспензіях, порошках, пінах, пастах або гранулах; аерозолях; натуральних або синтетичних матеріалах, насичених діючою речовиною, мікрокапсулах в полімері, покриваючому комплексі, що використовується для насіння; приготування для використання разом із пристроєм згоряння, наприклад, картриджем фуміганту, контейнером фуміганту або пластинкою фуміганту, та приготування ULV холодного аерозолу та теплового аерозолу.

Ці склади можуть бути отримані з використанням відомого способу, наприклад, змішування активної сполуки (сполук) та наповнювачів, де наповнювачі – розчинник або носій у вигляді рідини, скрапленого газу або твердого тіла, необов'язково з поверхнево-активною речовиною, тобто емульгуючим засобом та/або диспергуючим засобом та/або піноутворюючим засобом. Наприклад, коли вода використовується в якості наповнювача, органічний розчинник може також бути використаний в якості допоміжного розчинника.

Як правило, правильним є використання рідких розчинників в якості розчинника або носія, наприклад: ароматичних вуглеводів, таких як ксилол, толуол або алкілнафталіни; хлорованих ароматичних або хлорованих аліфатичних вуглеводів, таких як хлорбензол, вінілхлорид або дихлорметан; аліфатичних вуглеводів, таких як циклогексан або парафіну, такого як фракція мінерального масла; спиртів, таких як етанол, етиленгліколь, та їх прості та складні ефіри; або кетонів, таких як ацетон, метилетилкетон, ізобутилкетон або циклогексанон; або полярних розчинників, які використовуються рідше, такі як диметилформамід, диметилсульфоксид та вода. Розчинник або носій у вигляді скрапленого газу відноситься до рідини, що є газоподібною при нормальній температурі та при атмосферному тиску, наприклад, аерозолі, такі як галогеновані гідрокарбонати, а також бутан, пропан, азот та вуглекислий газ.

Тверді носії включають ґрунтові природні мінерали, наприклад, каолін, глину, тальк, кварц, активовану глину, монтморилоніт або діатоміт; або ґрунтові синтетичні матеріали, наприклад, високодисперговану кремнієву кислоту, глинозем та силікати. Тверді носії, що використовуються для гранул, являють собою подріблений та сортований природний циркон, наприклад, кальцит, мармур, пемза, селіоліт та доломіт, а також гранули, синтезовані з неорганічного або органічного необробленого порошку, та органічні матеріали, наприклад, гранули з тирси, шкарлупи кокосового горіха, качанів кукурудзи або стеблів тютюну тощо.

Неіонні або аніонні емульгатори можуть бути використані в якості емульгуючих та/або піноутворюючих засобів. Приклади включають: складні ефіри поліоксиетиленової жирної кислоти та ефіри поліоксиетиленового жирного спирту, наприклад алкіларильні ефіри поліетиленгліколя, алкільні ефіри сульфокислоти, алкільні складні ефіри сірчаної кислоти, арильні складні ефіри сульфокислоти та продукти гідролізу альбуміна. Дисперсійні засоби включають, наприклад, лігнін-сульфітні відходи та метилцелюлозу.

У складах можливо використовувати клей, наприклад, карбоксиметилцелюлозу та природні або синтетичні полімери (наприклад, гуміарабік, полівініловий спирт та полівінілацетат) у вигляді порошку, гранул або емульсій. Також може бути використаний барвник, наприклад, неорганічний барвник (наприклад, оксид заліза, оксид кобальту або берлінська лазур) або органічний барвник (наприклад, азобарвник або металофталоціаніновий барвник); та поживна домішка, наприклад, солі заліза, марганцю, бора, міді, кобальта, алюмінія та цинка тощо.

Ці активні сполуки даного винаходу можуть, разом з іншими активними сполуками, бути зроблені в суміші, присутній в комерційному складі, або дозований формі, приготівленій з комерційного складу; вказані інші активні сполуки включають, але не обмежуючи, інсектициди, приманки, бактерицидні, акарицидні, нематоцидні, фунгіцидні, засоби контролю росту тощо. Інсектициди включають, наприклад, фосфатні складні ефіри, карбамінові складні ефіри, піретрум складний ефір, хлоровані вуглеводні, бензоїл, карбамід, нерестоксини та речовини, що виробляються мікроорганізмами, наприклад, абамектин.

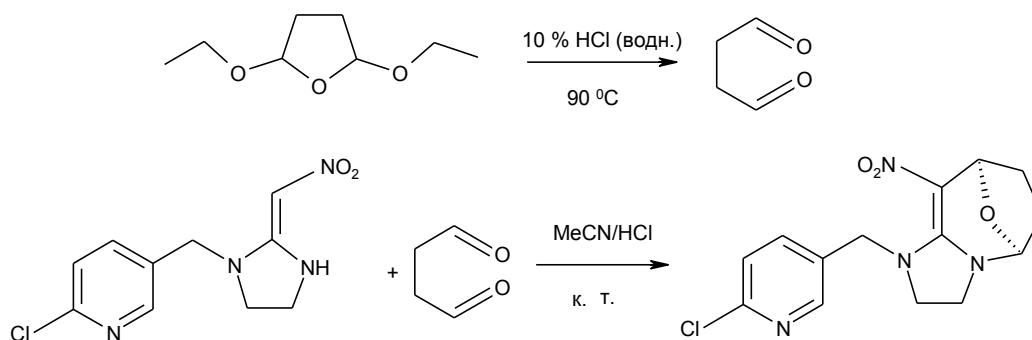
Крім того, ці активні сполуки даного винаходу також можуть, разом із синергістами, бути зроблені в суміші, присутній в комерційному складі, або дозований формі, приготівленій з комерційного складу. Синергіст – сполука, що посилює ефект активних сполук; синергіст не є необхідним, оскільки активні сполуки природно активні.

Загалом, склад містить від 0,001 до 99,99 вага% активної сполуки даного винаходу, переважно від 0,01 до 99,9 вага%, більш переважно від 0,05 до 90 вага%, від ваги вказаної інсектицидної композиції. Концентрація активних сполук у дозованій формі, приготівленої з комерційного складу може варіювати в широких межах. Концентрація активних сполук у дозованій формі може бути від 0,0000001 до 100 % (о/о), переважно від 0,0001 до 1 %.

Приклади

Винахід буде крім того нижче проілюстровано з посиланням на наступні приклади. Слід розуміти, що ці приклади лише ілюструють даний винахід, але не обмежують об'єм даного винаходу. Експериментальні методи без конкретних умов, описані в наступних прикладах, як правило, виконані в звичайних умовах або згідно до інструкцій виробника. Якщо не вказано іншого, відсотки та частини рахували від маси. В даному документі "к.т." стоїть замість "кімнатна температура".

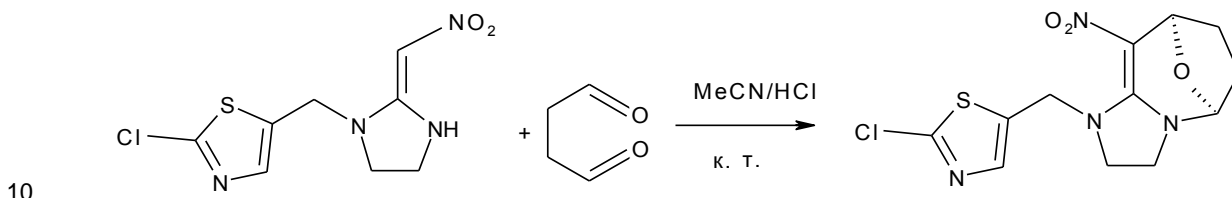
Приклад 1: Синтез 9-((6-хлорпірид-3-іл)метил)-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроїмідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ена (сполука 1a)



Змішаний розчин 2,5-діетокітетрагідрофурана (2 г, 12,5 ммоль) та водного розчину соляної кислоти (0,1 М, 10 мл) нагрівали до 90 °С та проводили реакцію протягом однієї години, і потім охолоджували до кімнатної температури. В реакцію додавали ацетонітрил (40 мл) та 2-хлоро-5-(2-нітрометилєн-імідазолідін-1-іл метил)-піридин (2,54 г, 10 ммоль), та розмішували систему при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою TLC, та після завершення реакції систему нейтралізували в насиченому водному розчині бікарбонату натрію. Систему екстрагували, розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (о/о)), щоб отримати порошок блідо-жовтого кольору. Вихід: 53 %; т.п. = 149,0-150,0 °С; ¹H ЯМР (400 Мз, DMSO-d₆): δ 8,35 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J₁=2,4 Гц, J₂=8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,36-5,39 (s, 2H), 5,00 (d,

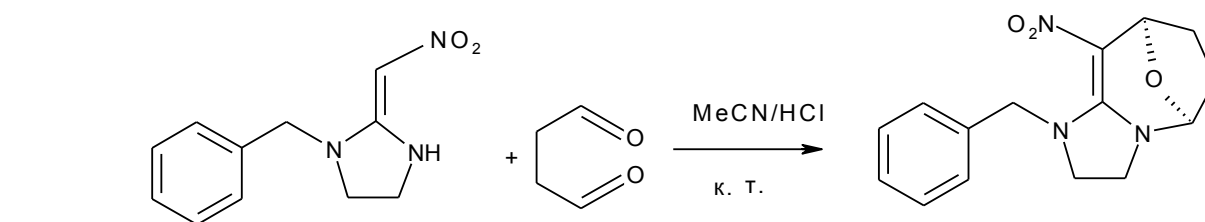
J=15,6 Гц, 1H), 4,68 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,57-3,73 (m, 4H), 1,94-2,04 (m, 4H) ppm; ^{13}C ЯМР (100 Mz, ДМСО- d_6): δ 155,6, 149,7, 149,6, 139,7, 132,6, 124,5, 109,6, 87,0, 75,1, 51,2, 50,3, 46,6, 31,9, 31,7 ppm; HRMS (ES+) розраховане значення: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ (M+H) $^+$, 323,0911; виміряне значення 323,0912. Розраховане значення: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ (M+H) $^+$, 325,0811; виміряне значення 325,0895.
 5 Розраховане значення: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{ClNa}$ (M+Na) $^+$, 345,0730, розраховане значення 345,0722. Розраховане значення: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{ClNa}$ (M+Na) $^+$, 347,0701; розраховане значення 347,0692.

Приклад 2: Синтез 9-((2-хлортриазол-5-іл)метил)-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ена (сполука 1b)



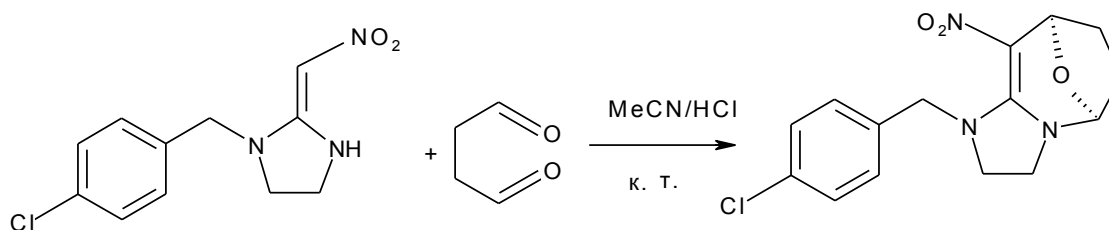
Спосіб приготування подібний до описаного вище способу. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (o/o)), щоб отримати тверду речовину блідо-жовтого кольору у вигляді порошку. Вихід: 56 %; т.п. = 136,5-138,0 °C; ^1H ЯМР (400 Mz, ДМСО- d_6): δ 7,47 (s, 1H), 5,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,28 (d, J=15,4 Гц, 1H), 5,16 (d, J=5,00 Гц, 1H), 4,70 (d, J=15,4 Гц, 1H), 3,66-3,82 (m, 3H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 1H) ppm; ^{13}C ЯМР (100 Mz, ДМСО- d_6): δ 154,6, 154,3, 140,6, 135,1, 110,4, 87,4, 75,4, 49,6, 47,9, 46,5, 31,8, 31,8 ppm; HRMS (ES+) розраховане значення: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ (M+H) $^+$, 329,0475, розраховане значення 329,0475. Розраховане значення: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ (M+H) $^+$, 331,0446, розраховане значення 331,0461.
 15
 20

Приклад 3: Синтез 9-бензил-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ена (сполука 1c)



Спосіб приготування подібний до описаного вище способу. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (o/o)), щоб отримати тверду речовину блідо-жовтого кольору у вигляді порошку. Вихід: 58 %; т.п. = 149,0-149,8 °C; ^1H ЯМР (400 Mz, ДМСО- d_6): δ 7,28-7,39 (m, 5H), 5,66 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5,14 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,92-5,01 (m, 2H), 3,57-3,74 (m, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H) ppm; ^{13}C ЯМР (100 Mz, ДМСО- d_6): δ 155,5, 135,9, 128,9, 128,2, 128,1, 87,7, 75,6, 54,4, 48,9, 47,2, 31,8, 31,6 ppm; HRMS (ES+) розраховане значення: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) $^+$, 287,1270; розраховане значення 287,1272.
 30
 35

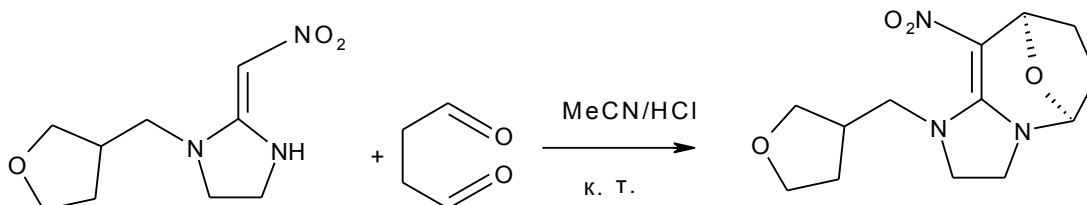
Приклад 4: Синтез 9-(4-хлорбензил)-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ена (сполука 1d)



Спосіб приготування подібний до описаного вище способу. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (o/o)), щоб отримати тверду речовину блідо-жовтого кольору у

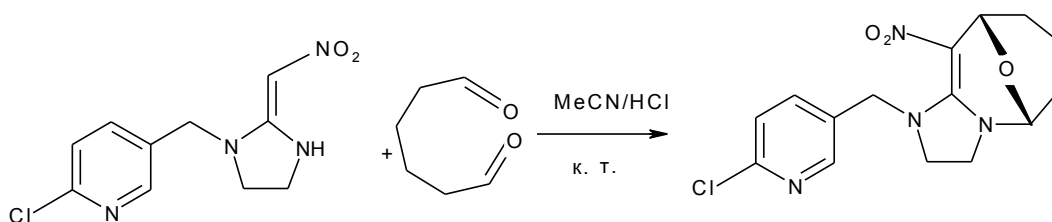
вигляді порошку. Вихід: 38 %; т.п. = 140,0-140,9 °C; ^1H ЯМР (400 Мз, DMCO-d_6): δ 7,27-7,34 (m, 4H), 5,63 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,04 (d, $J=15,1$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J=15,1$ Гц, 1H), 3,62-3,73 (m, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H) ppm; ^{13}C ЯМР (100 Мз, DMCO-d_6): δ 155,3, 134,4, 133,9, 129,6, 129,0, 110,2, 87,6, 75,5, 53,9, 49,2, 47,0, 31,8, 31,7 ppm; HRMS (ES+) розраховане значення: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ (M+H) $^+$, 322,0958; розраховане значення: 322,0972. Розраховане значення: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ (M+H) $^+$, 324,0929; розраховане значення 324,0938.

Приклад 5: Синтез 9-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ена (сполука 1e)



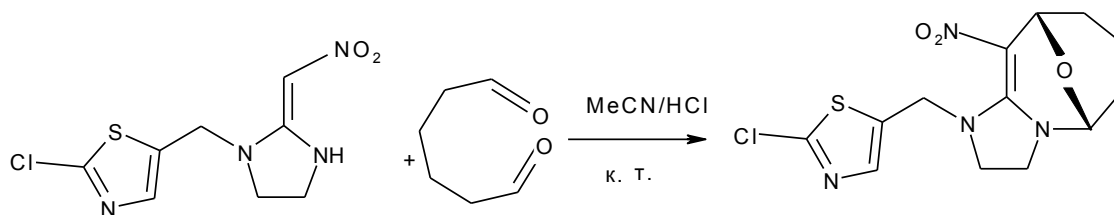
Спосіб приготування подібний до описаного вище способу. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (o/o)), щоб отримати тверду речовину блідо-жовтого кольору у вигляді порошку. Вихід: 57 %. т.п. = 126,3 – 127,9 °C; ^1H ЯМР (400 Мз, DMCO-d_6) δ 5,11 (s, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 4,18 (d, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,05-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 1H) ppm; ^{13}C ЯМР (100 Мз, DMCO-d_6): δ 81,9, 81,6, 77,9, 68,2, 53,1, 49,9, 48,0, 44,1, 36,4, 33,9, 29,5, 23,2, 19,8, ppm; HRMS (EI+) розраховане значення: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (M $^+$), 281,1376; виміряне значення 281,1365.

Приклад 6: Синтез 10-((6-хлорпірид-3-іл)метил)-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,3,1]-нон-3-ена (сполука 2a)



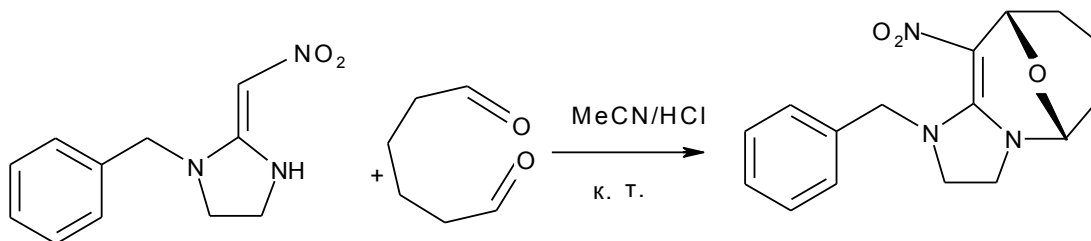
1,27 г 2-хлор-5-(2-нітрометилєн-імідазолідин-1-іл метил)-піридину (0,005 моль), 30 мл безводного ацетонітрилу, 3 мл 25 % водного розчину глутаральдегіду та каталітичну кількість HCl поміщали в 50-мл круглодонну колбу. Систему перемішували при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою TLC. Після завершення реакції систему нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію та екстрагували. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (o/o)), щоб отримати порошок блідо-жовтого кольору. Вихід: 76 %; т.п. = 174,7-175,4 °C; ^1H ЯМР (400 Мз, DMCO-d_6): δ 8,38 (dd, $J_1=0,6$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J_1=0,6$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,04-5,05 (m, 1H), 4,97 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,62-3,74 (m, 4H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H) ppm; ^{13}C ЯМР (100 Мз, DMCO-d_6): δ 156,6, 149,7, 149,6, 139,7, 132,9, 124,5, 105,8, 81,7, 68,9, 51,7, 50,0, 46,3, 28,8, 27,2, 14,8 ppm; HRMS (EI+) розраховане значення: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ (M+), 336,0989; розраховане значення 336,0988. Розраховане значення: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ (M+), 338,0960; розраховане значення 338,0968.

Приклад 7: Синтез 10-((2-хлортриазол-5-іл)метил)-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,3,1]-нон-3-ена (сполука 2b)



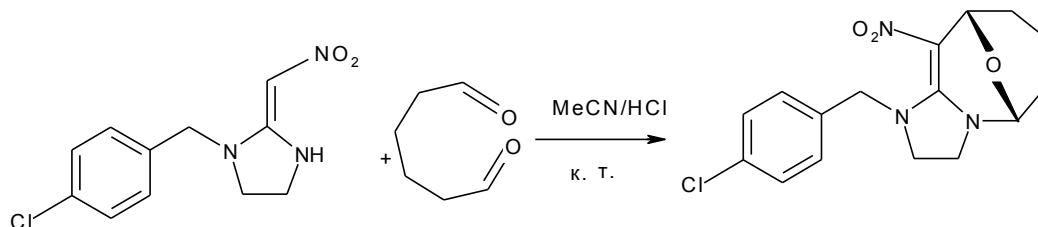
Спосіб приготування подібний до описаного вище способу. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (о/о)), щоб отримати тверду речовину білого кольору у вигляді порошку. Вихід: 62 %; т.п. = 159,1-160,5 °C; ¹H ЯМР (400 Mz, ДМСО-d₆): δ 7,48 (s, 1H), 5,30 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,24 (d, J=15,4 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,78 (d, J=15,4 Гц, 1H), 3,76-3,87 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 3H), 2,12 (d, J=14,0 Гц, 1H), 1,82-1,96 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 1H) ppm; ¹³C ЯМР (100 Mz, ДМСО-d₆): δ 155,7, 154,1, 140,5, 135,6, 107,0, 82,7, 69,4, 49,4, 48,3, 46,2, 29,4, 26,5, 14,9 ppm; HRMS (EI⁺) розраховане значення: C₁₃H₁₅N₄O₃S³⁵Cl (M⁺), 342,0553; розраховане значення: 342,0548. Розраховане значення C₁₃H₁₅N₄O₃S³⁷Cl (M⁺), 344,0524; розраховане значення 344,0564.

Приклад 8: Синтез 10-бензил-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо[2,3-а]-біцикло[3,3,1]-нон-3-ена (сполука 2с)



Спосіб приготування подібний до описаного вище способу. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (о/о)), щоб отримати тверду речовину блідо-жовтого кольору у вигляді порошку. Вихід: 77 %; т.п. = 180,5-181,2 °C; ¹H ЯМР (400 Mz, ДМСО-d₆): δ 7,29-7,37 (m, 5H), 5,33 (d, J=3,1 Гц, 1H), 5,02 (d, J=15,0 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,85 (d, J=15,0 Гц, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,48-3,64 (m, 3H), 2,14 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,81-1,93 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 3H) ppm; ¹³C ЯМР (100 Mz, ДМСО-d₆): δ 156,6, 136,4, 128,8, 128,3, 128,0, 106,7, 83,0, 69,7, 54,8, 48,6, 46,7, 29,5, 26,5, 15,0 ppm; HRMS (EI⁺) розраховане значення: C₁₆H₁₉N₃O₃ (M⁺), 301,1426; розраховане значення 301,1429.

Приклад 9: Синтез 10-(4-хлорбензил)-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо[2,3-а]-біцикло[3,3,1]-нон-3-ена (сполука 2d)

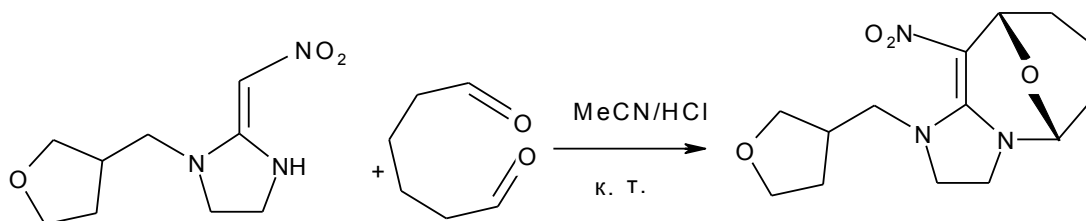


Спосіб приготування подібний до описаного вище способу. Розчинник видаляли при зниженому тиску та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії (елюент: дихлорметан / ацетон = 3/1 (о/о)), щоб отримати тверду речовину блідо-жовтого кольору у вигляді порошку. Вихід: 70 %; т.п. = 156,9-158,3 °C; ¹H ЯМР (400 Mz, ДМСО-d₆): δ 7,29-7,34 (m, 4H), 5,33 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,05 (d, J=15,1 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,75 (d, J=15,1 Гц, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 3H), 2,14 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,51-1,71 (m, 3H) ppm; ¹³C ЯМР (100 Mz, ДМСО-d₆): δ 156,5, 134,9, 133,8, 129,7, 129,0, 106,8, 83,0, 69,6, 54,4, 48,9, 46,6, 29,6, 26,5, 15,0 ppm; HRMS (EI⁺) розраховане значення: C₁₆H₁₈N₃O₃³⁵Cl (M⁺), 335,1037;

розраховане значення 335,1044. Розраховане значення: $C_{16}H_{18}N_3O_3^{37}Cl$ (M^+), 337,1007; розраховане значення 337,1036.

Приклад 10: Синтез 10-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,3,1]-нон-3-ена (сполука 2e)

5



1,065 г 1-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-2-(нітрометил)-1-імідазоліна (0,005 моль), 3 мл 25 % водного розчину глутаральдегіда та каталітичну кількість HCl поміщали в 50-мл круглодонну колбу. Систему перемішували при кімнатній температурі та контролювали реакцію за допомогою TLC. Після завершення реакції видаляли розчинник та проводили сепарацію шляхом колонкової хроматографії, щоб отримати чистий продукт блідо-жовтого кольору у вигляді порошку. Вихід становив 36 %, т.п. = 115,3-116,9 °C; 1H ЯМР (400 Mz, $DMCO-d_6$): δ 5,11 (s, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 4,18 (d, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,05-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,63-1,64 (m, 2H), 1,57-1,59 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H) ppm; ^{13}C ЯМР (100 Mz, $DMCO-d_6$): δ 81,7, 80,6, 78,5, 68,9, 50,0, 49,7, 46,9, 44,6, 36,8, 33,9, 28,8, 27,2, 17,8, 14,8 ppm; HRMS (EI^+) розраховане значення: $C_{14}H_{21}N_3O_4$ (M^+), 295,1532; виміряне значення 295,1598.

Приклад 11: Вимірювання інсектицидної активності сполук даного винаходу

(1) Інсектицидна активність проти попелиць

Попелиці, які належать до Рівнокрилих та мають колючо-сисний ротовий апарат, є загальними шкідниками сільськогосподарських культур. *Aphis craccivora* використовували в якості об'єкта та для тестування застосовували метод занурення.

Спосіб тестування: кожен зразок точно зважували, та 2 мл $DMCO$ та 18 мл води додавали у вказаному порядку; потім три краплі емульсійного засобу 200I додавали для формування досліджуваної рідини; також готували контрольну пробу шляхом додавання трьох крапель емульсійного засобу 220I до 2 мл $DMCO$ та 18 мл води. Широке листя бобів, обліплене певною кількістю комах, занурювали в випробну рідину на три-п'ять секунд, потім виймали та висувували на повітрі; комах переносили в чистий контейнер з їжею, та контейнер поміщали в суху, термостатичну кімнату. Після 24 годин перевіряли кількість мертвих комах. Результати представлені в Таблиці 1.

(2) Інсектицидна активність проти *Nilaparvata lugens*

Nilaparvata lugens, яка відноситься до Homoptera і має колючо-сисні частини ротової порожнини, є поширеним шкідником сільськогосподарських культур. *Nilaparvata lugens* використовували як об'єкт, а мікро-крапельний метод вимірювання, описаний Nagata, використовували для тестування.

Порядок роботи: Неспарюваних крилатих самок двох-трьох днів після вилуплення обирали як об'єкти дослідження, сполуки розчинювали в ацетоні з серіями концентрацій. Комах паралізували вуглекислим газом, і рідину (0,08 мкл) капали на пронотум комах за допомогою ручної мікро-крапельниці (Burkard Manufacturing Co., Ltd., Rickmansworth, Великобританія). Кожну з концентрацій використовували для обробки близько 30 комах у трьох екземплярах. Ацетон використовували у якості контролю. Оброблені дорослі комах штучно вирощувалися на рисових пророслих саджанцях без ґрунту в інкубаторі (20 × 20 × 10 см), де температура контролювалася на рівні 25 ± 1 °C, з циклом 16/8 годин світла й темряви. Результати перевіряли після 48 годин, LD_{50} розраховували з використанням стандартного методу аналізу вірогідності. Результати наведені у таблиці 2.

(3) Інсектицидна активність проти гусениць

Личинки другої вікової стадії *Pseudaletia separata* Walker використовували як об'єкт, і метод занурення використовували для тестування.

Pseudaletia separata Walker, яка є дуже важливим лускокрилим шкідником різних зернових культур, може належним чином використовуватися в різних застосуваннях, наприклад, при вивченні токсичності, такої як шлункова токсичність, контактне отруєння, комплексні та залишкові ефекти інсектицидів і інші аспекти токсикології комах, а також у відбірному

випробуванню для нових сполук. Знищуюча активність проти *Pseudaletia separata* Walker протестована відповідно до методу, описаного у літературі.

Порядок роботи методу занурення листа: кожен зразок точно зважили, 2 мл ДМСО і 18 мл води додали відповідно, а потім три краплі емульсійного засобу 200I (забезпечений Shanghai Nonguaochang Co., Ltd.) додали для формування досліджуваної рідини. Контрольну пробу також сформували додаванням трьох крапель емульсійного засобу 220I до 2 мл ДМСО і 28 мл води. Свіжі листя кукурудзи розірвали на дрібні шматочки і занурили на п'ять секунд у рідину, а потім видалили, висушили на повітрі та помістили у 100 мл банки. Біля 20 личинок другої вікової стадії внесли у банку. Банку закрили за допомогою білої марлі та гумової стрічки, личинок годували кукурудзою, безперервно просоченою рідиною. Коефіцієнт смертності личинок перевірили через п'ять днів. Необхідна температура була 22-27 °C, вологість повітря 70 %-80 %. Не існувало потреби виправляти коефіцієнт смертності для кожної обробки, якщо у контрольній пробі коефіцієнт смертності складав 5 % або менше, однак якщо контрольний коефіцієнт смертності був від 5 % до 20 %, корекція по Ебботу повинна була використовуватися для коефіцієнту смертності для кожної обробки. Формула Еббота:

Коректований коефіцієнт смертності = [(коефіцієнт смертності оброблених - контрольний коефіцієнт смертності) / (100 - контрольний коефіцієнт смертності) × 100].

Таблиця 1

Інсектицидні активності цільових сполук проти попелиць та *Pseudaletia separata* Walker

Сполука	Aphis craccivora		Pseudaletia separata Walker	
	Коефіцієнт смертності (% 500 мг/л)	LC ₅₀ (ммоль/л)	Коефіцієнт смертності (% 500 мг/л)	LC ₅₀ (ммоль/л)
4	78,1	н.т.	100	106,97
5	97,7	н.т.	100	н.т.
6	100	5,19	100	15,26
1a	100	1,52	100	12,5
1b	100	н.т.	100	н.т.
1c	13,6	н.т.	0	н.т.
1d	95,7	н.т.	0	н.т.
2a	87,3	н.т.	0	н.т.
2b	98,2	н.т.	0	н.т.
2c	55,6	н.т.	0	н.т.
2d	38,9	н.т.	0	н.т.
Імідаклоприд	100	8,93	100	38,7

Таблиця 2:

Активність сполук проти чутливих і стійких *Niloparvata lugens*

Лінія	Сполука	Крива токсичності	LD ₅₀ (нг / шкідника)	Відносна токсичність	Величина стійкості
Чутлива лінія	1a	$y = 7,3127 + 2,0474x$	0,0742±0,0106	1,77	1,00
	2a	$y = 3,9543 + 1,6936x$	4,1440±0,6136	0,32	1,00
	Імідаклоприд	$y = 7,1823 + 2,4778x$	0,1316±0,0154	1,00	1,00
Стійка лінія	1a	$y = 5,4068 + 1,3225x$	0,4925±0,0811	50,00	6,64
	2a	$y = 3,1320 + 1,4613x$	18,9795±2,3501	1,17	4,58
	Імідаклоприд	$y = 2,5873 + 1,7930x$	22,1614±3,7522	1,00	168,40

20

25

Активності цільових сполук у відношенні попелиць, *Pseudaletia separata* Walker і *Niloparvata lugens* були протестовані, а результати представлені у таблицях 1 і 2. З таблиць 1 і 2 видно, що гетероциклічна сполука, маюча кисневий місток, 1a має дуже високу активність, значно вище, ніж імідаклоприд: LC₅₀ для попелиць 1,52 мг/л і LC₅₀ для *Pseudaletia separata* Walker становить 12,5 мг/л. Ще більш важливо те, що активність сполуки 1a проти чутливих *Niloparvata lugens*, як правило, така ж, як і у імідаклоприду, і її активність щодо імідаклоприд-стійких *Niloparvata lugens* у 50 разів більше, ніж у імідаклоприду. Сполука 1a має відносно слабку активність. Цікаво, що

активність гетероциклічних сполук, маючих кисневий місток, 2a -2c, які будуються з глутаральдегіду, була набагато слабкіша, а деякі сполуки були ефективні тільки проти попелиці. Аналіз кристалічних структур сполук 1a і 2a показує, що сполуки 1a і 2a мають різні конфігурації кисневого містка, де кисневі містки мають протилежну орієнтацію; ця різниця дуже чітко простежується шляхом накладення двох молекул. Різниця в структурах кисневих містків може відповідати за помітно різну дію сполук 1a і 2a.

Приклад 12: Дослідження механізму дії сполуки (1a)

Сполуку (1a) окремо піддали електрофізіологічному тестуванню та тесту на заміщення ізотопного маркера. Сполука (1a) може пригнічувати відповідь агоністу, сполука (1a) не має агоністичної дії ні на нікотинові ацетилхолінові рецептори *Periplaneta americana*, ні на N1 α 1 / β 2-рецептори, експресовані ооцитами, та сполука (1a) може пригнічувати відповідь агоніста ацетилхоліну. Ці експерименти демонструють, що сполука є антагоністом нікотинових ацетилхолінових рецепторів (nAChRs).

Приклад 13: Приготування інсектицидних композицій, що містять сполуки цього винаходу

(a) Масляна суспензія

Наступні компоненти приготували: 25 вага% будь-якої зі сполук 1a-1e і 2a-2e, 5 % вага% поліоксіетиленсорбіт гексоолеату і 70 вага% вищого аліфатичного вуглеводневого масла. Усі компоненти подрібнили на піщаному млині доки розмір часток твердих гранул не ставав менше, ніж приблизно п'ять мікрон. Отримана в'язка суспензія може використовуватися безпосередньо, або може використовуватися, будучи емульсованою у воді.

(b) Водна суспензія

Наступні компоненти приготували: 25 вага% будь-якої зі сполук 1a-1e і 2a-2e, 3 вага% атапульгіту гідрату, 10 вага% лігносульфату кальцію; 0,5 вага% дигідрофосфату натрію і 61,5 вага% води. Всі компоненти подрібнили разом на кульовому млині доки розмір часток твердих гранул не ставав менше, ніж приблизно десять мікрон. Водна суспензія може використовуватися безпосередньо.

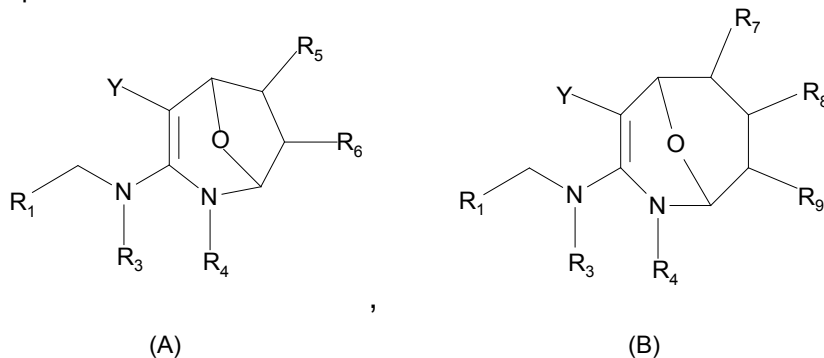
(c) Приманка

Наступні компоненти приготували: 0,1-10 вага % будь-якої зі сполук 1a-1e і 2a-2e, 80 вага % пшеничного борошна і 19,9-10 вага % меляси. Ці компоненти ретельно перемішали і сформували як необхідно. Їстівні приманки можна розподілити на місці, зараженому санітарними шкідниками, наприклад, побутові і промислові місця, наприклад, кухня, лікарня, магазин або відкритий майданчик, таким чином, контролюючи шкідників шляхом перорального прийому.

Уся література, згадана в цій заявці, об'єднана посиланнями в цьому документі, як ніби індивідуально включена за допомогою посилання. Крім того, слід мати на увазі, що після прочитання вищенаведеного вчення, безліч варіацій і модифікацій може бути зроблено фахівцем у цій галузі, і ці еквіваленти також потрапляють у рамки об'єму, визначеного доданою формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

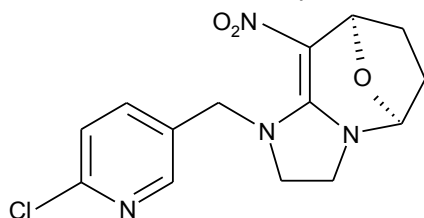
1. Гетероциклічна споріднена з нікотинном сполука, що має кисневий місток, вибрана зі сполук, що мають структуру, зображену формулами (A) або (B), або її оптичний ізомер чи агрохімічно прийнятна сіль:



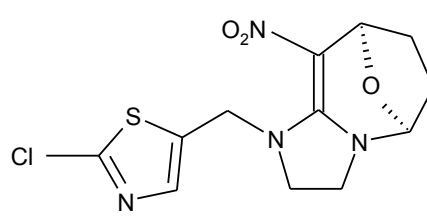
де:

R₁ являє собою азот-, кисень- та/або сірковмісний п'яти- або шестичленний гетероцикл; галогенований азот-, кисень- та/або сірковмісний п'яти- або шестичленний гетероцикл, або заміщений чи незаміщений феніл, де замісники вибираються з однієї або декількох наступних груп: галоген, C₁₋₄галогенований алкіл або C₁₋₄хлорований алкокси;

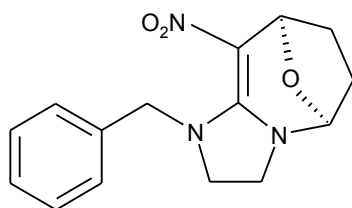
- R_3 і R_4 незалежно один від одного: водень; C_{1-6} алкіл; аліл; бензил; C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкіл; C_{1-4} алкоксикарбоніл; феноксикарбоніл; C_{2-6} алкінілкарбоніл; C_{2-3} алкенілкарбоніл; C_{3-6} циклоалкілкарбоніл; бензоїл; або бензоїл, фуранілкарбоніл або N, N-диметилкарбоніл, заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з атома галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галоалкілу, C_{1-4} алкокси та C_{1-4} алкілкарбонілу, або R_3 і R_4 разом утворюють $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-XR$, де X являє собою гетероатом і R є заміщуючою групою гетероатома, вибраною з водню; C_{1-6} алкілу; алілу; бензилу; фенілу; C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкілу; C_{1-4} алкоксикарбонілу; феноксикарбонілу; C_{2-6} алкінілкарбонілу, C_{2-3} алкенілкарбонілу, C_{3-6} циклоалкілкарбонілу; бензоїлу; або бензоїл, фуранілкарбоніл або N, N-диметилкарбоніл, заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з атома галогену, C_{1-4} галоалкілу, C_{1-8} насиченого або ненасиченого алкілу або алкокси та C_{1-4} алкілкарбонілу;
- R_5 , R_6 , R_7 , R_8 і R_9 - це водень, насичений або ненасичений C_{1-4} алкіл, галоген, C_{1-8} насичений або ненасичений алкокси, галогенований C_{1-4} насичений або ненасичений алкокси, C_{1-4} алкілкарбоніл, C_{1-8} алкілефір, C_{1-4} алкілефір сульфокислоти, феніл або бензил; а також
- Y є нітро, ціано, трифторометил, трифторацетил або трифторметансульфоніл.
2. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що включає наступні сполуки:
- 9-((6-хлорпірид-3-іл)метил)-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ен;
 9-((2-хлортриазол-5-іл)метил)-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ен;
 9-бензил-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ен;
 9-(4-хлорбензил)-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ен;
 9-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-4-нітро-8-окса-10,11-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,2,1]-окт-3-ен;
 10-((6-хлорпірид-3-іл)метил)-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,3,1]-нон-3-ен;
 10-((2-хлортриазол-5-іл)метил)-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,3,1]-нон-3-ен;
 10-бензил-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,3,1]-нон-3-ен;
 10-(4-хлорбензил)-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,3,1]-нон-3-ен та
 10-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-4-нітро-9-окса-11,12-дигідроімідазо-[2,3-а]-біцикло-[3,3,1]-нон-3-ен.
3. Гетероциклічна споріднена з ніотином сполука, що має кисневий місток, або її оптичний ізомер або агрохімічно прийнятна сіль за п. 1, де гетероциклічну споріднену з ніотином сполуку, що має кисневий місток, вибирають з наступних груп:



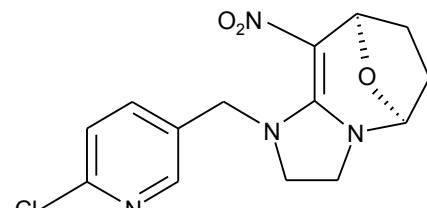
(1a)



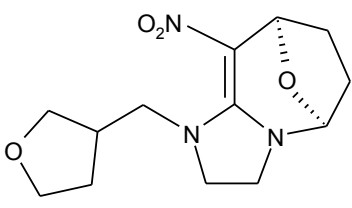
(1b)



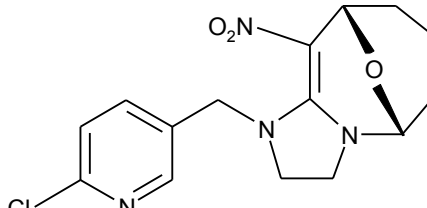
(1c)



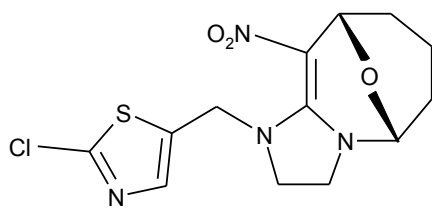
(1d)



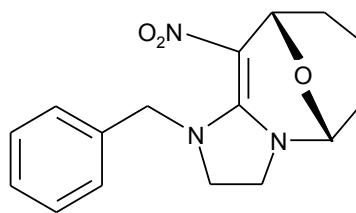
(1e)



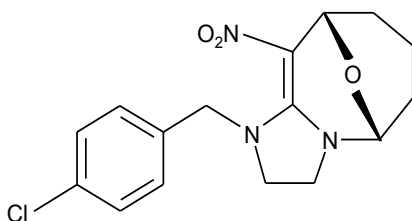
(2a)



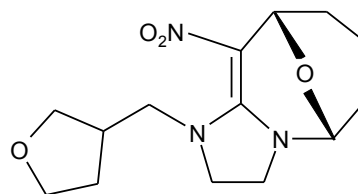
(2b)



(2c)



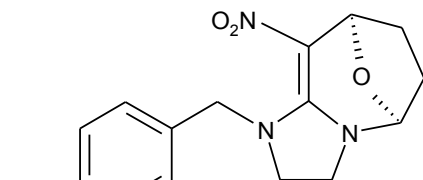
(2d)



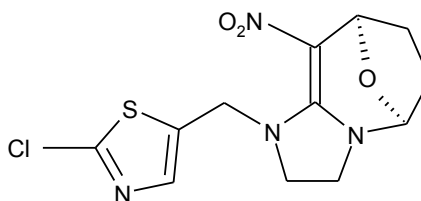
(2e)

та

4. Гетероциклічна споріднена з ніотином сполука, що має кисневий місток, або її оптичний ізомер або агрохімічно прийнятна сіль за п. 1, де гетероциклічну споріднену з ніотином сполуку, що має кисневий місток, вибирають з наступних сполук:



(1a) та



(1b).

5. Гетероциклічна споріднена з ніотином сполука, що має кисневий місток, або її оптичний ізомер або агрохімічно прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, де гетероциклічна споріднена з ніотином сполука, що має кисневий місток, є антагоністом нікотинівих ацетилхолінових рецепторів у комах.

6. Гетероциклічна споріднена з ніотином сполука, що має кисневий місток, або її оптичний ізомер, або агрохімічно прийнятна сіль за п. 4, де активність гетероциклічних споріднених з ніотином сполук, що мають кисневий місток, (1a) та (1b) проти імідаклопридстійких бурих рисових цикадок та тютюнових білокрилок є від 2 до 30 разів сильнішою, ніж у імідаклоприду.

7. Агрохімічна композиція, що включає:

(а) 0,001-99,99 мас. % гетероциклічної спорідненої з ніотином сполуки, що має кисневий місток, за будь-яким з пп. 1-6, її оптичний ізомер або агрохімічно прийнятна сіль або їх поєднання, а також

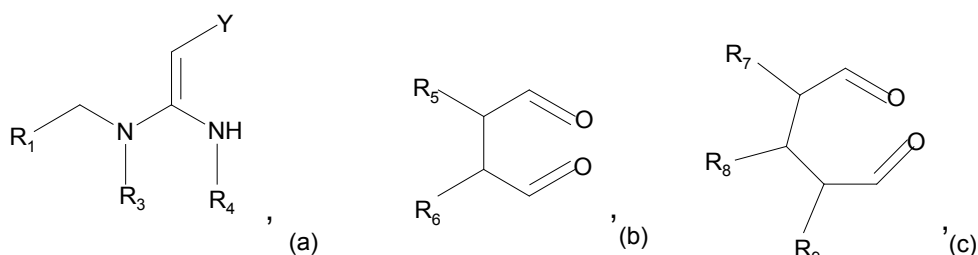
(b) агрохімічно прийнятний носій і/або наповнювач.

8. Агрохімічна композиція за п. 7, де агрохімічно прийнятний носій є твердим, або агрохімічна композиція розроблена у вигляді розчину, емульсії, суспензії, порошку, піни, пасти, гранули, аерозолі, мікрокапсули у полімері, покривного комплексу для насіння, приготування, що використовує пристрій згоряння, або приготування ULV-холодного аерозолі або теплого аерозолі.

9. Застосування агрохімічної композиції за п. 8 для знищення або попередження появи шкідників сільського господарства, санітарних шкідників та шкідників, що загрожують здоров'ю тварин, або як інсектицидної композиції для шкідників сільського господарства, санітарних шкідників і шкідників, що загрожують здоров'ю тварин.

10. Спосіб отримання гетероциклічної спорідненої з ніотином сполуки, що має кисневий місток, її оптичного ізомеру або агрохімічно прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-6, що включає етап, у якому:

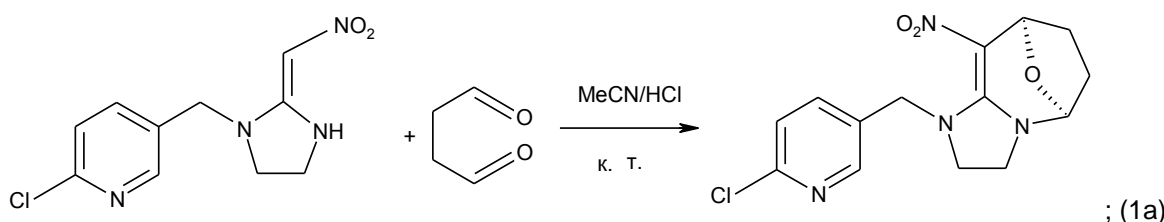
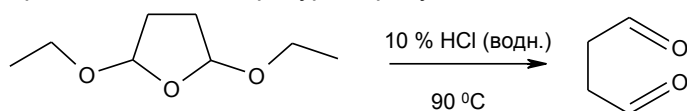
отримують сполуки з формулами (A) і (B) шляхом реакції сполуки з формулою (a) зі сполукою з формулою (b) або (c) при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти



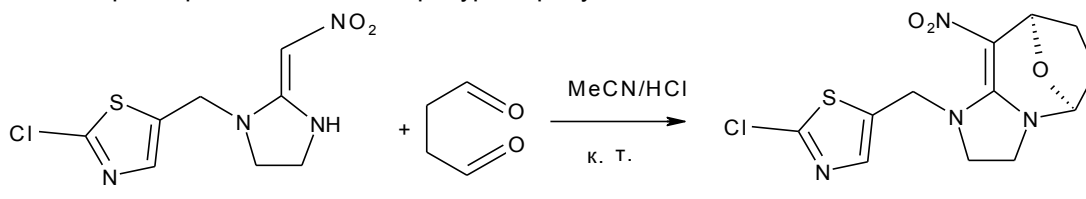
де R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 та Y - як зазначено у п. 1.

11. Спосіб за п. 10, де спосіб включає етапи, у яких:

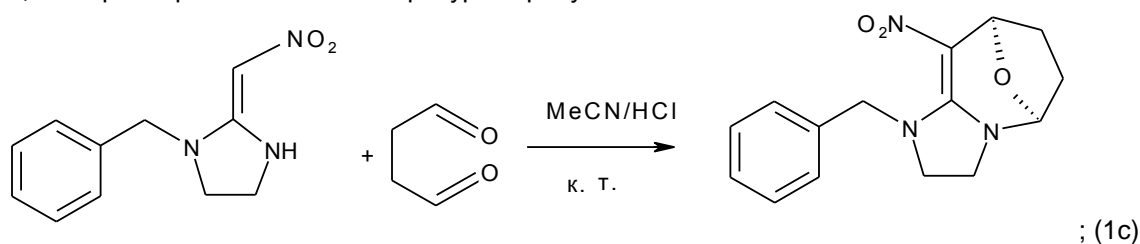
- 5 отримують сполуку з формулою (1a), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



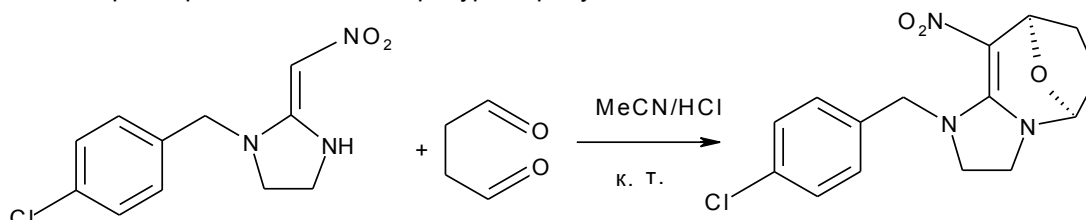
отримують сполуку з формулою (1b), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



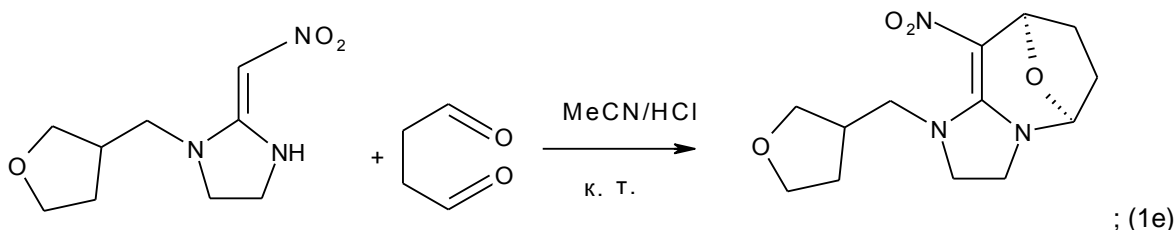
- 10 отримують сполуку з формулою (1c), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



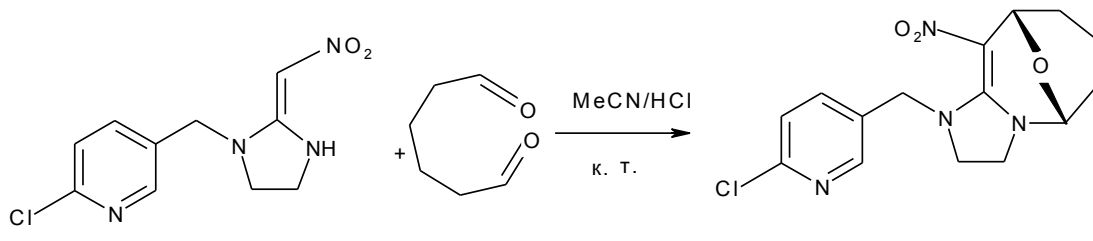
отримують сполуку з формулою (1d), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



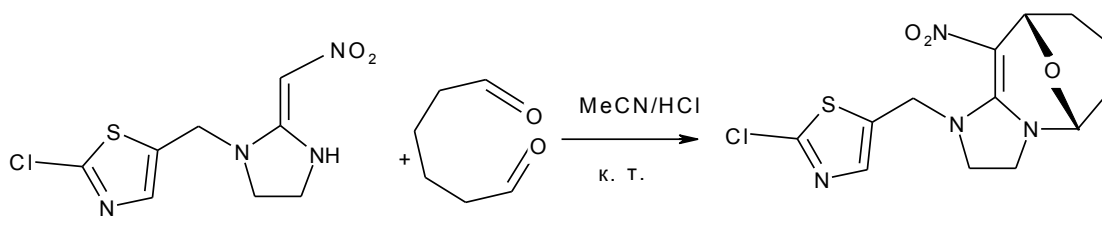
- 15 отримують сполуку з формулою (1e), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



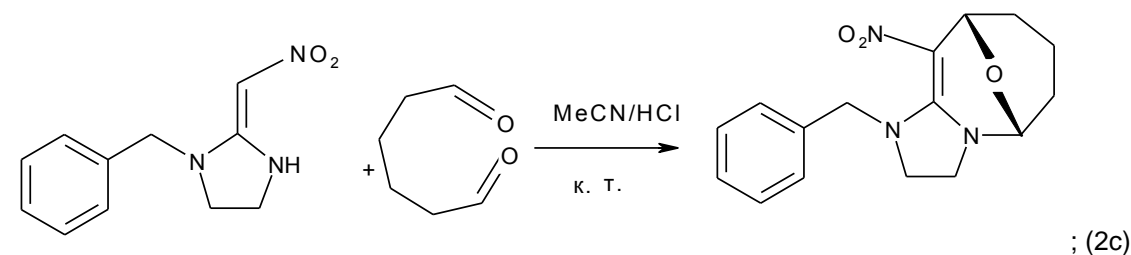
отримують сполуку з формулою (2a), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



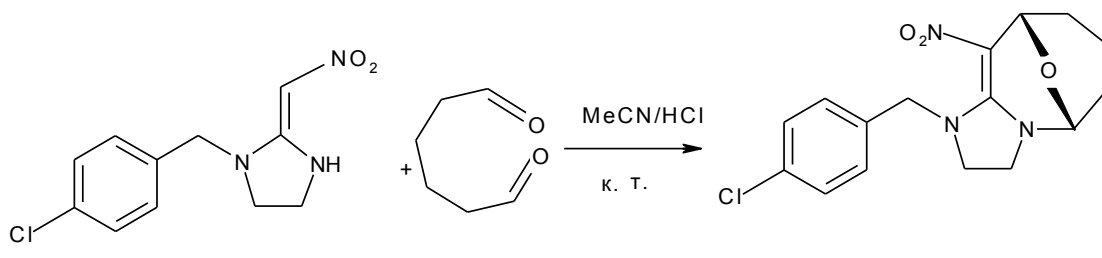
5 отримують сполуку з формулою (2b), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



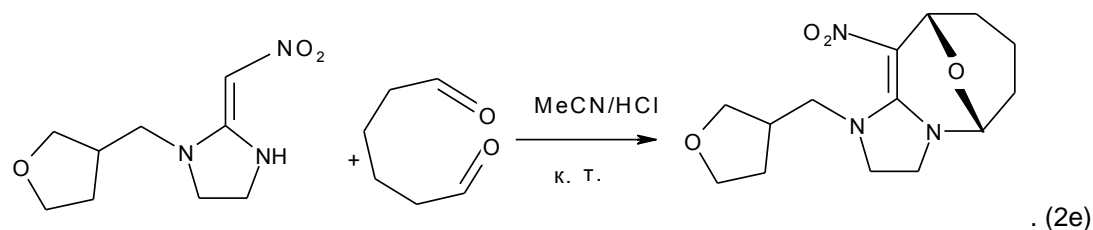
отримують сполуку з формулою (2c), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



10 отримують сполуку з формулою (2d), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



15 отримують сполуки з формулою (2e), здійснюючи наступні реакції протягом від 2 до 24 годин в ацетонітрилі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості кислоти:



12. Спосіб боротьби зі шкідниками, що включає застосування агрохімічної композиції за п. 7 до сільськогосподарських шкідників, санітарних шкідників або шкідників, що загрожують здоров'ю тварин.

13. Спосіб за п. 12, де шкідниками є сільськогосподарські шкідники, і спосіб включає: нанесення агрохімічної композиції на рослини, що страждають від шкідників або чутливі до ушкодження шкідниками, оточуючий ґрунт чи їх навколишнє середовище.
14. Спосіб за п. 12, де агрохімічну композицію наносять на одну або декілька насінин.
- 5 15. Спосіб за п. 14, де агрохімічну композицію наносять на насіння як покриття насіння.
16. Агрохімічна композиція, що включає перший активний інгредієнт, який являє собою сполуку за п. 1, і другий активний інгредієнт, вибраний з групи, що складається з інсектицидів, приманки, бактерициду, акарицидів, нематоцидів, фунгіцидів, засобів регулювання росту і синергістів.
- 10 17. Агрохімічна композиція за п. 16, де другий активний інгредієнт є інсектицидом, вибраним з групи, що складається з фосфатних складних ефірів, складних ефірів карбамінової кислоти, складних ефірів піретруму, хлорованих вуглеводів, бензоїлу, карбаміду, нерейс-токсинів та речовин, що виробляються мікроорганізмами.
18. Агрохімічна композиція за п. 16, де другий активний інгредієнт є синергістом.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601