



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101954** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 401/06** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)**A01N 43/40** (2006.01)**A01P 3/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21)	Номер заявки:	<b>а 2010 00469</b>	FR 2 371 428, A, 16.06.1978
(22)	Дата подання заявки:	<b>16.06.2008</b>	EP 1 479 384, A, 24.11.2004
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.05.2013</b>	US 3 539 589, A, 10.11.1970
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>0711776.5</b>	WO 03063576, A, 07.08.2003
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>18.06.2007</b>	WO 2006064944, A, 22.06.2006
(33)	Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>GB</b>	EP 0 025 884, A, 01.04.1981
(41)	Публікація відомостей про заявку:	<b>12.04.2010, Бюл.№ 7</b>	WO 9501968, A, 19.01.1995
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.05.2013, Бюл.№ 10</b>	EP 1 310 485, A, 14.05.2003
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2008/004831, 16.06.2008</b>	US 4 794 110, A, 27.12.1988
(72)	Винахідник(и): <b>Аккерманн Петер (CH), Боббіо Карла (IT/CH), Корсі Камілла (IT/CH), Еренфройнд Йозеф (AT/CH), МакГінлі Енн Моніка (IE/CH)</b>		EP 0 258 612, A, 09.03.1988
(73)	Власник(и): <b>СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH)</b>		Трофимов Б. А. и др. Синтез и противомикробная активность некоторых производных пиррола// Химико-фармацевтический журнал. - 1981. - Т. XV, № 1. - С. 25-29
(74)	Представник: <b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>		MASSA S. et al. SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF ARYL-1H-PYRROL-2-YL-1H-IMIDAZO L-1-YL-METHANE DERIVATIVES WITH UNSATURATED CHAINS// ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, vol. 326, no. 9, 01.09.1993, pp. 539-546
(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою:		DI SANTO R. et al. Antifungal estrogen-like imidazoles. Synthesis and antifungal activities of thienyl and 1H-pyrrolyl derivatives of 1-aryl-2-(1H-imidazol-1-yl)ethane// EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 2, 1997, pp. 143-149
			VECCHIETTI V. et al. Nitro-pyrrole derivatives with antimicrobial activity// EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 1, 1973, pp. 76-80
			KARRER P. Uber Chinolyl-pyrrol-ketone und Chinolyl-pyrrol-carbinole// CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 50, 01.01.1917, pp. 1499-1508
			BRUNINGS K. et al. Steric Influences on the Aromaticity of Dipyrrolymethenes. The Synthesis and Study of the Properties of a Di-N-methylpyrrolylmethene// JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN, vol. 64, 01.03.1942, pp. 593-600
			DEGL'INNOCENTI A. et al. 2-Trimethylsilyl-1,3-dithiolane as a masked dithiolane anion// TETRAHEDRON LETTERS, vol. 42, no. 27, 02.07.2001, pp. 4557-4559

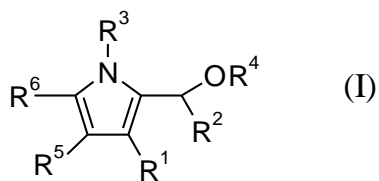
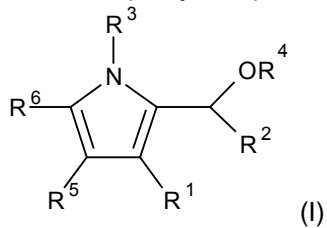
UA 101954 C2

**(54) ЗАМІЩЕНІ АРОМАТИЧНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ЯК ФУНГІЦИДИ**

---

**(57) Реферат:**

Сполука формули I, у якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як визначено у формулі винаходу або її сіль, або N-оксид, композиція на її основі та спосіб попередження грибкової інфекції рослин і/або матеріалу для розмноження рослин і/або боротьби з нею.

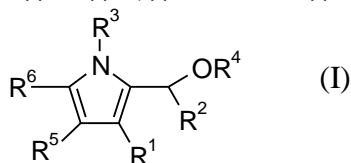


Даний винахід стосується нових заміщених піролвмісних сполук і їх застосування в способах боротьби із грибовими інфекціями і/або їх попередження, переважно на рослинах.

У рослин, тварин і людей продовжує збільшуватися поширеність важких грибових інфекцій. Більшість грибів звичайні для навколишнього середовища й не є шкідливими для рослин або ссавців. Однак деякі гриби можуть викликати захворювання в рослин, людей і/або тварин.

Фунгіциди є сполуками натурального або синтетичного походження, які захищають рослини від ушкоджень, викликаних грибами, включаючи ооміцети. Сучасні технології ведення сільського господарства в значній мірі засновані на використанні фунгіцидів. Дійсно, деякі культури неможливо ефективно виростити без використання фунгіцидів. Використання фунгіцидів дозволяє фермеру підвищити врожайність культури й тим самим збільшити вартість урожаю. Розроблено багато фунгіцидних засобів. Однак боротьба із зараженням грибами й інфекціями залишається важким завданням. Крім того, серйозною проблемою залишається стійкість до фунгіцидів і протигрибкових лікарських засобів, що робить ці засоби неефективними в деяких випадках застосування в сільському господарстві й медицині. Зберігається потреба в розробці нових фунгіцидних і протигрибкових сполук.

Відповідно, даний винахід стосується сполуки формули I:



у якій:

$R^1$  і  $R^3$  незалежно означають водень або необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, гетероцикліл, триалкілсиліл, арилалкіл, арилоксіалкіл, арилтіоалкіл, арил або гетероарил за умови, що вони обидва не означають водень;

$R^2$  означає необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, гетероцикліл, арилалкіл, арил або гетероарил;

$R^4$  означає H або групу, яка у біологічному середовищі може відщепитися з утворенням у цьому положенні гідроксигрупи (тобто  $-OR^4$  означає  $-OH$ ); прикладами таких груп є ацильна, галогенацильна, алкоксикарбонільна, арилоксикарбонільна, алкіламінокарбонільна й діалкіламінокарбонільна групи;

$R^5$  і  $R^6$  незалежно означають водень, ціаногрупу, галоген або необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, гетероцикліл, алкоксигрупу, алкоксикарбоніл, алкілтіогрупу, триалкілсиліл, арилалкіл, арилоксіалкіл, арилтіоалкіл, арил або гетероарил; або її солі або N-оксиду.

Якщо не зазначено інше, то наведені нижче терміни, які використовуються в описі й формулі винаходу, мають зазначені нижче значення:

"Алкіл" означає лінійний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 8 атомів вуглецю, або розгалужений насичений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 8 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізоаміл, н-гексил і т.п. Слід зазначити, що це визначення стосується випадку, коли термін використовується поодиночі, і випадку, коли він є частиною складного терміну, такого як "галогеналкіл", і аналогічних термінів. Переважно, якщо лінійні алкільні групи містять від 1 до 6 атомів вуглецю, більш краще - від 1 до 4 атомів вуглецю й найбільш краще - вибрані із групи, яка включає метил, етил і н-пропіл. Переважно, якщо розгалужені алкільні групи містять від 3 до 6 атомів вуглецю й більш краще - вибрані із групи, яка включає ізопропіл (1-метилетил), втор-бутил (1-метилпропіл), ізобутил (2-метилпропіл), трет-бутил (1,1-диметилетил) і ізоаміл (3-метилбутил).

"Алкеніл" означає лінійний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 2 до 8 атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 8 атомів вуглецю, який містить принаймні один подвійний зв'язок, наприклад, етиніл, пропеніл і т.п. Якщо це є придатним, алкениленова група може знаходитися в (E)- або (Z)-конфігурації. Переважно, якщо лінійні алкенільні групи містять від 2 до 6 атомів вуглецю й більш краще - вибрані із групи, яка включає етиніл, проп-1-еніл, проп-2-еніл, проп-1,2-дієніл, бут-1-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, бут-1,2-дієніл і бут-1,3-дієніл. Переважно, якщо розгалужені алкенільні групи містять від 3 до 6 атомів вуглецю й більш краще - вибрані із групи, яка включає 1-метилетеніл, 1-метилпроп-1-еніл, 1-метилпроп-2-еніл, 2-метилпроп-1-еніл і 2-метилпроп-2-еніл.

"Алкільні" і "алкенільні" групи також включають циклоалкільні й циклоалкенільні групи відповідно. Вони є одновалентними циклічними вуглеводневими радикалами, які містять від 3

до 8 кільцевих атомів вуглецю, і, більш краще - від 3 до 6 кільцевих атомів вуглецю. Циклоалкільні групи є повністю насиченими, тоді як циклоалкенільні групи можуть бути моно- або диненасиченими. Кращі циклоалкільні групи вибрані із групи, яка включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Кращі мононенасичені циклоалкенільні групи вибрані із групи, яка включає циклобутеніл, циклопентеніл і циклогексеніл.

"Гетероциклі" означає циклічний вуглеводневий радикал, визначений вище, який містить 1, 2 або 3 кільцевих гетероатомів, вибраних із групи, яка включає N, O і S(O)<sub>n</sub> (де n є цілим числом, що дорівнює від 0 до 2), іншими кільцевими атомами є атоми вуглецю, причому 1 або 2 атоми вуглецю необов'язково можуть бути заміщені карбонільною групою. Приклади таких кілець включають, але не обмежуються тільки ними, оксиран, оксетан, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, 1,3-діоксолан, 1,4-діоксан, азиридин, азетидин, піролідин, піперидин, оксазинан, морфолін, тіоморфолін, імідазолідин, піразолідин і піперазин. Більш краще, якщо гетероциклільна група містить від 3 до 6 кільцевих атомів, включаючи один кільцевий атом O і/або один кільцевий атом N.

"Алкініл" означає лінійний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 2 до 8 атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 5 до 8 атомів вуглецю, який містить принаймні один потрійний зв'язок, наприклад, етиніл, пропініл і т.п. Переважно, якщо лінійні алкінільні групи містять від 2 до 6 атомів вуглецю й більш краще - вибрані із групи, яка включає етиніл, проп-1-ініл, проп-2-ініл, бут-1-ініл, бут-2-ініл і бут-3-ініл. Переважно, якщо розгалужені алкінільні групи містять від 4 до 6 атомів вуглецю й більш краще - вибрані із групи, яка включає 1-метилпроп-2-ініл, 3-метилбут-1-ініл, 1-метилбут-2-ініл, 1-метилбут-3-ініл і 1-метилбут-3-ініл.

"Алкоксигрупа" означає радикал -OR, у якому R означає алкіл, алкеніл або алкініл. Алкоксигрупи включають, але не обмежуються тільки ними, метоксигрупу, етоксигрупу, 1-метилетоксигрупу, пропоксигрупу, 1-метилпропоксигрупу й 2-метилпропоксигрупу. Кращі алкоксигрупи включають метоксигрупу й етоксигрупу.

"Алкілтіогрупа" означає радикал -SR, у якому R означає алкіл, алкеніл або алкініл. Алкілтіогрупи включають, але не обмежуються тільки ними, метилтіогрупу, етилтіогрупу, трет-бутилтіогрупу, гексилтіогрупу й т.п.

"Арил" або "ароматичний кільцевий фрагмент" означає ароматичний замісник, який може являти собою одне кільце або декілька кілець, які конденсовані одне з одним, зв'язані ковалентним зв'язком або зв'язані звичайною групою, такою як етиленовий або метиленовий фрагмент. Всі ароматичні кільця можуть містити гетероатомів й тому при використанні в даному винаході "арил" включає "гетероарил". Типові приклади арилу включають, наприклад, азуленіл, інданіл, інденіл, нафтил, феніл, тетрагідронафтил, біфеніл, дифенілметил, 2,2-дифеніл-1-етил, тіснел, піридил і хіноксаліл. Якщо не зазначено інше, то "арил" означає заміщений або незаміщений арил і тому арильні фрагменти необов'язково можуть бути заміщеними одним або більшою кількістю однакових або різних атомів галогенів або однією або більшою кількістю інших груп, таких як нітрогрупа, карбоксигрупа, алкоксигрупа, феноксигрупа й т.п. Крім того, арильні радикали можуть бути приєднані до інших фрагментів за будь-яким положенням арильного радикалу, які в іншому випадку зайняті атомом водню (такі як, наприклад, 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил).

"Гетероарил" переважно означає циклічний ароматичний вуглеводень, у якому один або більша кількість атомів вуглецю замінені гетероатомами. Якщо гетероарильна група містить більше одного гетероатома, то гетероатоми можуть бути однаковими або різними. Приклади гетероарильних груп включають піридил, піримідиніл, імідазоліл, тіснел, фурил, піразиніл, піроліл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, триазоліл, піридазиніл, індазоліл, пуриніл, хінолізиніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, ізотіазоліл і бензо[b]тіснел. Кращими гетероарильними групами є 5- і 6-членні кільця, які містять від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, яка включає O, N і S. Гетероарильна група, включаючи кільцеві атоми вуглецю й кожний гетероатом, може бути незаміщеною або містити від 1 до 4 замісників, якщо це можливо з хімічної точки зору. Наприклад, гетероатом S може бути заміщений однією або двома оксогрупами, які можна представити у вигляді =O.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод, краще - хлор або фтор.

"Галогеналкіл" означає алкіл, визначений вище, заміщений одним або більшою кількістю однакових або різних атомів галогенів. Приклади галогеналкільних груп включають, але не обмежуються тільки ними, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторетил, 2-трифторетил, 2-хлор-етил, 2-йодетил, 3-фторпропіл, 3-хлорпропіл, 2-трифтор-1-хлоретил і 1-дифтор-2-дифтор-3-трифторпропіл.

"Галогеналкеніл" означає алкеніл, визначений вище, заміщений одним або більшою кількістю однакових або різних атомів галогенів. Приклади галогеналкенільних груп включають, але не обмежуються тільки ними 2-диброметеніл, 2-фтор-2-брометеніл, 5-бромпент-3-еніл і 3-дихлорпроп-2-еніл.

5 "Галогеналкоксигрупа" означає радикал  $-OR$ , у якому  $R$  означає галогеналкіл або галогеналкеніл.

"Галогеналкілтіогрупа" означає радикал  $-SR$ , у якому  $R$  означає галогеналкіл.

"Триалкілсиліл" означає групу  $-Si(R)_3$ , у якій кожний  $R$  незалежно означає алкілну групу, визначену вище.

10 "Арилалкіл" означає радикал  $-R^aR^b$ , у якому  $R^a$  означає алкіленову або алкеніленову групу й  $R^b$  означає арильну групу, визначену вище.

"Алкілен" означає лінійний насичений двовалентний вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або розгалужений насичений двовалентний вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метилен, етилен, пропілен, 2-метилпропілен і т.п. Кращими алкіленовими групами є двовалентні радикали алкілних груп, визначених вище.

15 "Алкенілен" означає лінійний двовалентний вуглеводневий радикал, який містить від 2 до 6 атомів вуглецю або розгалужений двовалентний вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 6 атомів вуглецю, який містить принаймні один подвійний зв'язок, наприклад, етенілен, пропенілен і т.п. Кращими алкеніленовими групами є двовалентні радикали алкенільних груп, визначених вище

20 "Арилоксіалкіл" означає радикал  $-R^aOR^b$ , у якому  $R^a$  означає алкіленову або алкеніленову групу й  $R^b$  означає арильну групу, визначену вище.

"Арилтіоалкіл" означає радикал  $-R^aSR^b$ , у якому  $R^a$  означає алкіленову або алкеніленову групу й  $R^b$  означає арильну групу, визначену вище.

25 "Ацил" означає  $-C(O)R$ , у якому  $R$  означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, гетероцикліл, арил або гетероарил. Приклади ацильних груп включають формільну, алкілкарбонільну, алкенілкарбонільну і арилкарбонільну групи.

"Галогенацил" означає  $-C(O)R$ , у якому  $R$  означає галогеналкіл або галогеналкеніл.

"Алкоксикарбоніл" означає  $-C(O)OR$ , у якому  $R$  означає водень, алкіл, алкеніл або алкініл.

30 "Арилоксикарбоніл" означає  $-C(O)OR$ , у якому  $R$  означає арил.

"Алкіламінокарбоніл" означає  $-C(O)NHR$ , у якому  $R$  означає алкіл.

"Діалкіламінокарбоніл" означає  $-C(O)N(R)_2$ , у якому кожний  $R$  незалежно означає алкіл.

"Ціаногрупа" означає групу  $-CN$ .

"Гідроксигрупа" означає групу  $-OH$ .

35 "Нітрогрупа" означає групу  $-NO_2$ .

"Оксигрупа" означає фрагмент  $-O-$ .

"Тіогрупа" при використанні в даному винаході означає фрагмент  $-S-$ .

40 "Необов'язково заміщений" означає такий, що містить один або більшу кількість замісників, переважно - 1, 2, 3 або 4 замісники, незалежно вибраних із групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, алкіл, галогеналкіл, алкеніл, галогеналкеніл, алкініл, галогеналкініл, гетероцикліл, арил, гетероарил, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, алкілтіогрупу, галогеналкілтіогрупу, ацил, алкоксикарбоніл і триалкілсиліл. Кращі необов'язкові замісники включають галоген (переважно - фтор, хлор або бром), ціаногрупу, нітрогрупу, алкіл (переважно - метил або етил), галогеналкіл, алкеніл, галогеналкеніл, алкініл, алкоксигрупу (переважно - метоксигрупу або етоксигрупу), галогеналкоксигрупу, алкілтіогрупу, галогеналкілтіогрупу.

50 Сполуки формули I можуть існувати в різних геометричних або оптичних ізомерних формах або в різних таутомерних формах. Може міститися один або більша кількість центрів хіральності й у цьому випадку сполуки формули I можуть міститися у вигляді чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, чистих діастереоізомерів або сумішей діастереоізомерів. У молекулі можуть міститися подвійні зв'язки, такі як зв'язки  $C=C$  або  $C=N$ , і в цьому випадку сполуки формули I можуть міститися у вигляді чистих ізомерів або сумішей ізомерів. Можуть міститися центри таутомерних переходів. Даний винахід стосується всіх таких ізомерів і таутомерів і їх сумішей у всіх співвідношеннях, а також форм, які містять ізотопи таких як дейтеровані сполуки.

55 Придатні солі сполук формули I включають солі приєднання з кислотами, такі як утворені з неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, азотна або фосфорна кислота, або з органічною карбоною кислотою, такою як щавлева, винна, молочна, масляна, толуїлова, гексанова або фталева кислота, або із сульфоновією кислотою, такою як метан-, бензол- або толуолсульфонові кислота. Інші приклади органічних карбонових кислот

60 включають галогенвмісні кислоти, такі як трифтороцтова кислота.

N-Оксиди є окисленими формами третинних амінів або окисленими за атомом азоту азотвмісних гетероароматичних сполук. Вони описані в багатьох монографіях, наприклад, в "Heterocyclic N-oxides" by Angelo Albini and Silvio Pietra, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991.

В особливо кращих варіантах здійснення даного винаходу кращі групи для  $R^1$ - $R^6$  у будь-якій комбінації є такими, як зазначено нижче.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  і  $R^3$  незалежно означають водень або необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, гетероцикліл або триалкілсиліл.

Алкільні, алкенільні, алкінільні й триалкілсилільні групи є такими, як визначено вище. Зокрема, алкільні групи включають метильну, етильну, ізопропільну, бутильну, ізобутильну, ізоамільну й циклогексильну групи.

В іншому варіанті здійснення  $R^1$  і  $R^3$  незалежно означають водень або необов'язково заміщений алкіл, арилоксіалкіл, арилтіоалкіл, арил або гетероарил.

Арильні групи є такими, як визначено вище. Зокрема, арильні групи включають бензильні й фенільні групи, необов'язково заміщені одним або більшою кількістю (переважно - одним або двома) однакових або різних атомів галогенів (наприклад, хлору або фтору), галогеналкільними групами або галогеналкоксигрупами. Наприклад, арильні групи включають бензил, феніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл і 4-трифторметоксифеніл.

Гетероарильні групи є такими, як визначено вище. Зокрема, гетероарильні групи включають 5- або 6-членні гетероарильні кільця, такі як фурильні й тієнільні кільця. Ці гетероарильні групи можуть бути необов'язково заміщені одним або більшою кількістю (переважно - одним або двома) однакових або різних атомів галогенів і включають, наприклад, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 5-хлор-2-тієніл і 5-хлор-2-фурил.

В іншому варіанті здійснення  $R^1$  і  $R^3$  незалежно означають водень або необов'язково заміщений алкіл, феніл або 5- або 6-членний гетероарил.

В одному варіанті здійснення  $R^2$  означає необов'язково заміщений гетероарил. Гетероарил є таким, як визначено вище, і переважно означає піридил, піримідиніл або тіазоліл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю (переважно - одним або двома) однакових або різних атомів галогенів, алкільними групами або алкоксигрупами. Приклади включають 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 3-піримідиніл, 5-піримідиніл, 4-фтор-3-піридил, 4-метил-3-піридил, 5-метокси-3-піридил, 4-метил-5-піримідиніл, 4-метокси-5-піримідиніл, 2-тіазоліл і 5-тіазоліл.

В одному варіанті здійснення  $R^2$  означає необов'язково заміщений піридил, піримідиніл або тіазоліл.

В одному варіанті здійснення  $R^4$  означає H.

В одному варіанті здійснення  $R^5$  і  $R^6$  незалежно означають водень, ціаногрупу або галоген або необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксигрупу, алкілтіогрупу, триалкілсиліл або алкоксикарбоніл. Переважно, якщо  $R^5$  і  $R^6$  незалежно означають водень, ціаногрупу, галоген, алкіл, алкоксигрупу або алкілтіогрупу.

В одному варіанті здійснення принаймні один з  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  і  $R^6$  не означає водень, інші групи, включаючи  $R^2$  і  $R^4$ , є такими, як визначено вище.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  і  $R^3$  незалежно означають необов'язково заміщений арил або гетероарил;  $R^2$  означає необов'язково заміщений гетероарил; і  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  означають водень.

В іншому варіанті здійснення  $R^1$  і  $R^3$  незалежно означають необов'язково заміщений феніл, тієніл, піридил або фурил;  $R^2$  означає необов'язково заміщений піридил або піримідиніл; і  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  означають водень.

У кращому варіанті здійснення  $R^1$  означає 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 2-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлор-4-метоксифеніл, 4-метокситрифторметилфеніл, 2-метил-4-хлорфеніл, 2-хлор-3-піридил, 2-тієніл, 3-тієніл або 5-хлор-2-тієніл; і  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

У найбільш кращому варіанті здійснення  $R^3$  означає 3-хлорфеніл; і  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

В особливо кращому варіанті здійснення  $R^2$  означає 3-піридил; і  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  означає необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл,

гетероцикліл, триалкілсиліл, арилалкіл, арилоксіалкіл, арилтіоалкіл, арил або гетероарил;  $R^3$  означає водень;  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  означає водень;  $R^3$  означає необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, гетероцикліл, триалкілсиліл, арилалкіл, арилоксіалкіл, арилтіоалкіл, арил або гетероарил;  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  означає необов'язково заміщений арилоксіалкіл, арилтіоалкіл, арил або гетероарил;  $R^3$  означає водень, необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, гетероцикліл або триалкілсиліл;  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  означає водень, необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, гетероцикліл або триалкілсиліл;  $R^3$  означає необов'язково заміщений арилоксіалкіл, арилтіоалкіл, арил або гетероарил;  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

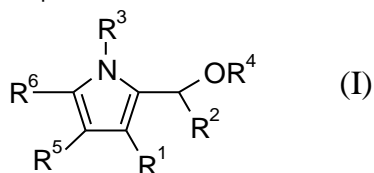
В одному варіанті здійснення  $R^1$  означає необов'язково заміщений арил або гетероарил;  $R^3$  означає водень або необов'язково заміщений алкіл;  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  означає водень або необов'язково заміщений алкіл;  $R^3$  означає необов'язково заміщений арил або гетероарил;  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  означає необов'язково заміщений феніл або 5- або 6-членний гетероарил;  $R^3$  означає водень, необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл або гетероцикліл;  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  означає водень, необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл або гетероцикліл;  $R^3$  означає необов'язково заміщений феніл або 5- або 6-членний гетероарил;  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими, як описано в будь-якому наведеному вище варіанті здійснення.

Більш кращі сполуки, пропоновані для застосування в даному винаході, наведені нижче в таблиці 1:




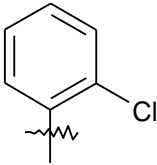
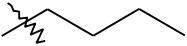
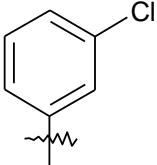

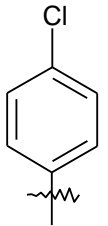
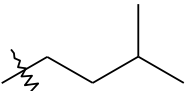
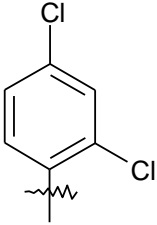
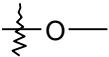
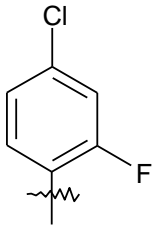
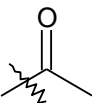
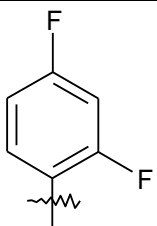
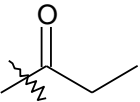
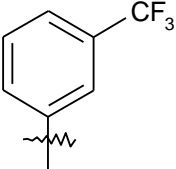
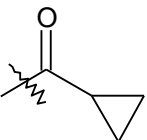
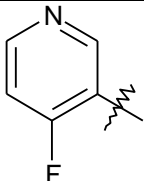
№	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$
1	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	H
2	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	Me
3	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	H	H
4	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	H
5	4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	H	H
6	4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	Et	H
7	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	H	H
8	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	4-Cl-Ph	H
9	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	C(O)Et	H	H
10	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	H
11	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Bu	H
12	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	H	H
13	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	H	H
14	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
15	2-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
16	3-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
17	4-Cl-Ph	5-піримідил	4-Cl-Ph	H	H	H
18	4-Cl-Ph	5-піримідил	2-Cl-Ph	H	H	H
19	4-Cl-Ph	5-піримідил	3-Cl-Ph	H	H	H
20	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	5-піримідил	4-Cl-Ph	H	H	H
21	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	5-піримідил	2-Cl-Ph	H	H	H

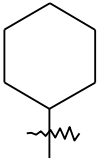
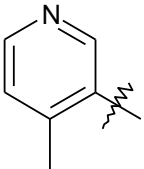
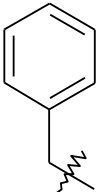
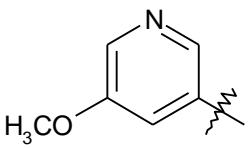
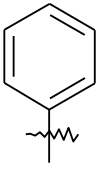
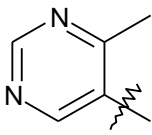
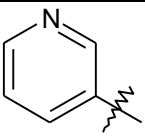
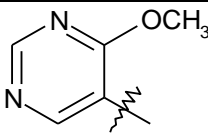
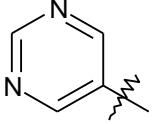
№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
22	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	5-піримідил	3-Cl-Ph	H	H	H
23	4-Cl-Ph	5-піримідил	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
24	2-Cl-Ph	5-піримідил	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
25	3-Cl-Ph	5-піримідил	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
26	2-F, 4-Cl-Ph	5-піримідил	4-Cl-Ph	H	H	H
27	2-F, 4-Cl-Ph	5-піримідил	2-Cl-Ph	H	H	H
28	2-F, 4-Cl-Ph	5-піримідил	3-Cl-Ph	H	H	H
29	2-F, 4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	H
30	2-F, 4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	H	H
31	2-F, 4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	H	H
32	2,4-F <sub>2</sub> -Ph	5-піримідил	4-Cl-Ph	H	H	H
33	2,4-F <sub>2</sub> -Ph	5-піримідил	2-Cl-Ph	H	H	H
34	2,4-F <sub>2</sub> -Ph	5-піримідил	3-Cl-Ph	H	H	H
35	4-Cl-Ph	4-F, 3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
36	2-Cl-Ph	4-Me, 3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
37	3-Cl-Ph	5-Me, 3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
38	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	C(O)-циклопропіл	H	H
39	2-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	Ph
40	3-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Me
41	4-Cl-Ph	4-Me, 5-піримідил	4-Cl-Ph	H	H	H
42	4-Cl-Ph	4-Me, 5-піримідил	2-Cl-Ph	H	H	H
43	4-Cl-Ph	5-піримідил	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	H	H
44	2-Тіофеніл	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	H
45	4-Cl-Ph	3-Py	2-Тіофеніл	H	H	H
46	2-Фурил	3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
47	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	2-Фурил	H	H	H
48	3-Фурил	3-Py	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
49	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	3-Фурил	H	H	H
50	Циклогексил	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	H
51	Циклогексил	3-Py	2,4-F <sub>2</sub> -Ph	H	H	H
52	2-Cl-Ph	3-Py	Циклогексил	H	H	H
53	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	Циклогексил	H	H	H
54	Ізопропіл	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	H
55	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	Ізопропіл	H	H	H
56	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	Ізоаміл	H	H	H
57	4-Cl-Ph	3-Py	Et	H	H	H
58	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	CN	H
59	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	CN	H
60	Bn	3-Py	4-Cl-Ph	H	CN	H
61	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	OMe

У наведеній нижче таблиці зазначені значення абревіатур, використаних для опису R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>:

H	Водень	2-Фурил	
CN		3-Фурил	
Me		2-Тіофеніл	

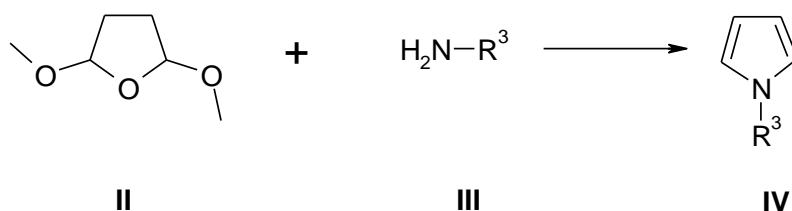


Et		2-Cl-Ph	
Bu		3-Cl-Ph	
Ізопропіл		4-Cl-Ph	
Ізоаміл		2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	
OMe		2-F, 4-Cl-Ph	
C(O)Me		2,4-F <sub>2</sub> -Ph	
C(O)Et		3-CF <sub>3</sub> -Ph	
C(O)-циклопропіл		4-F, 3-Py	

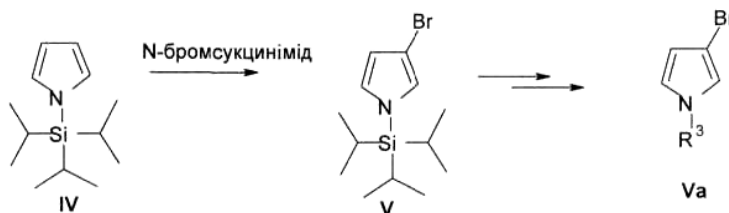
Циклогексил		4-Me, 3-Py	
Bn		5-Me, 3-Py	
Ph		4-Me, 5-піримідил	
3-Py		4-Me, 5-піримідил	
5-Піримідил			

Сполуки, пропоновані в даному винаході й призначені для застосування в способах, пропонованих у даному винаході, можна одержати, наприклад, за наступною схемою реакцій і за методиками, докладно описаними нижче. Вихідні речовини, які використовуються для одержання сполук, пропонованих у даному винаході, можна придбати у звичайних постачальників або можна одержати за звичайними методиками. Вихідні речовини, а також проміжні продукти перед використанням можна очистити за відомими у даній галузі техніки методиками, такими як хроматографія, кристалізація, перегонка й фільтрування.

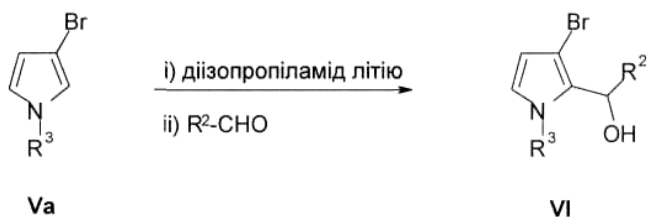
N-Заміщені піроли можна легко одержати відповідно до публікації Acta Chemica Scandinavia, 1952, 6, 867



Бромовання IV за допомогою NBS (N-бромсукцинімід) дає V відповідно до публікацій Journal of Organic Chemistry, 1990, 55, 6317 або Tetrahedron, 1990, 31, 6785



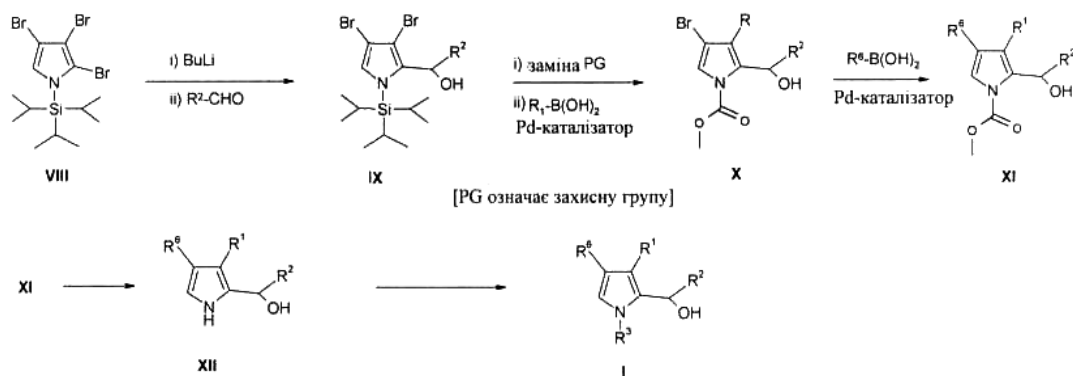
Металювання проміжного продукту V у положенні 2 з наступною реакцією з альдегідом дає сполуки типу VI



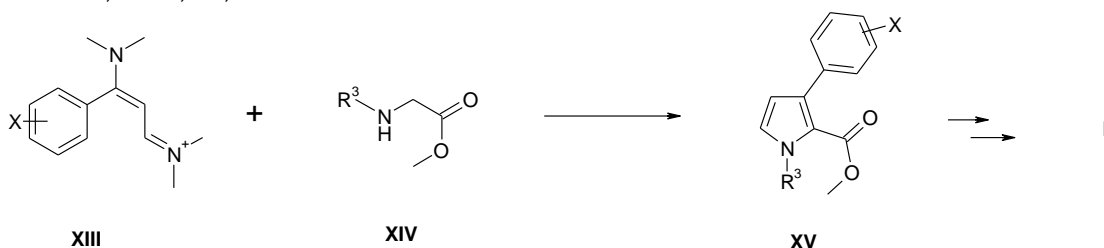
Перетворення VI на кінцеві сполуки можна виконати за методикою, описаною в публікації Synthesis, 2006, 22, 3883, або за методиками, описаними у публікації "Palladium in Heterocyclic Chemistry", Jie Jack Li and Gordon W. Gribble; Pergamon 2000.



У публікації Synthesis, 2006, 22, 3883 також описані методики одержання 1-, 2-, 3- і 4-заміщених піролів родової формули I:



Альтернативні методики одержання 1-, 2- і 3-заміщених піролів описані в публікації Tetrahedron, 1996, 52, 6879



Сполуки, пропонувані в даному винаході, застосовні для боротьби з патогенними грибами рослин, якщо їх нанести на рослину або матеріал для розмноження рослин, або на місце її вирощування у фунгіцидно ефективній кількості. Тому даний винахід також стосується способу попередження грибкової інфекції рослин і/або матеріалу для розмноження рослин і/або боротьби з нею, який включає нанесення на рослину або матеріал для розмноження рослин, або на місце її вирощування фунгіцидно ефективної кількості сполуки формули I.

"Матеріал для розмноження рослин" означає всі генеративні частини рослини, включаючи насіння всіх видів (плоди, бульби, цибулини, зерна й т.п.), корінь, кореневища, черешки, відрізки пагонів і т.п. Матеріал для розмноження рослин також може включати рослини й саджанці, які необхідно пересадити після проростання або появи сходів із ґрунту.

"Місце вирощування" означає поля, на яких виростають рослини, які піддають обробці, або на якому висіяні насіння культурних рослин, або місце, на якому насіння культурних рослин будуть поміщені в ґрунт.

Сполуки, пропонувані в даному винаході, можна використати для боротьби з фітопатогенними грибами наступних класів: Fungi imperfecti (наприклад, Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora і Alternaria), базидіоміцети (наприклад, Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia), аскоміцети (наприклад, Venturia і Erysiphe, Podosphaera,

Monilinia, Uncinula і Pyrenophora) і ооміцети (наприклад, Phytophthora, Pythium, Plasmopara). Зокрема, сполуки, пропоновані в даному винаході, можна використати для боротьби з Helminthosporium spp., Fusarium spp., Septoria spp., Cercospora spp., Alternaria spp., Rhizoctonia spp., Puccinia spp., Venturia spp., Erysiphe spp., Podosphaera spp., Monilinia spp., Uncinula spp. і Pyrenophora spp.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, застосовні для боротьби із грибовими захворюванням на цілому ряді рослин і матеріалів для їх розмноження, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, наступні цільові культури: злаки (пшениця, ячмінь, жито, овес, кукурудза (включаючи польову кукурудзу, кукурудзу, що лопається, й солодку кукурудзу) рис, сорго й родинні культури), буряк (цукровий буряк і кормовий буряк), бобові культури (боби, сочевиця, горох, соя), олійні культури (рапс, гірчиця, соняшник), огіркові культури (кабачки, огірки, дині), волокнисті рослини (бавовна, льон, коноплі, джут), овочі (шпинат, салат-латук, спаржа, капуста, морква, цибулі, томати, картопля, солодкий перець, бамія), плантаційні культури (банани, плодові дерева, каучуконосні дерева, лісорозсадники), декоративні рослини (квіти, чагарники, широколистяні й вічнозелені дерева, такі як хвойні дерева), а також інші рослини, такі як виноград, ягоди (такі як чорниця), ліаноподібні ягідні рослини, журавлину, м'яту перцеву, ревінь, м'яту колосову, цукрову тростину і газонні трави, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, холодостійкі газонні трави (наприклад, мятлики (*Poa* L.), такі як мятлик луговий (*Poa pratensis* L.), мятлик звичайний (*Poa trivialis* L.), мятлик сплюснений (*Poa compressa* L.) і однолітні мятлики (*Poa annua* L.); мітлиці (*Agrostis* L.), такі як мітлиця болотна (*Agrostis palustris* Huds.), мітлиця волосоподібна (*Agrostis tenuis* Sibth.), мітлиця собача (*Agrostis canina* L.) і мітлиця біла (*Agrostis alba* L.); овсяниці (*Festuca* L.), такі як овсяниця очеретяна (*Festuca arundinacea* Schreb.), овсяниця лугова (*Festuca elatior* L.) і тонкі овсяниці, такі як овсяниця червона (*Festuca rubra* L.), овсяниця червона несправжня (*Festuca rubra* var. *commutata* Gaud.), овсяниця овеча (*Festuca ovina* L.) і овсяниця жорсткувата (*Festuca longifolia*); і плевели (*Lolium* L.), такі як плевел багаторічний (*Lolium perenne* L.) і однолітній (італійський) плевел (*Lolium multiflorum* Lam.) і теплолюбні газонні трави (наприклад, бермудські трави (*Cynodon* L. C. Rich), включаючи гібридні й звичайні бермудські трави; зойсії (*Zoysia* Willd.), августинова трава (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); і еремохлоя змієхвоста (*Eremochloa ophiuroides* (Munro.) Hack.)).

Крім того, "культури" слід розуміти як такі, що включають й культури, яким за допомогою звичайних методик селекції або генної інженерії надана стійкість до шкідників і пестицидів, включаючи гербіциди й класи гербіцидів. Стійкість, наприклад, до гербіцидів означає зменшену сприйнятливість до ушкодження, викликаного конкретним гербіцидом, у порівнянні зі звичайними сортами культури. Культури можна модифікувати або вивести так, щоб вони були стійкими, наприклад, до інгібіторів ГФПД (4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази), таких як мезотріон, або до інгібіторів EPSPS (5-енолпіровілшкімат-3-фосфатсинтази), таких як гліфосат.

Сполуки формули I можуть знаходитися в незміненій формі або, переважно, можуть бути включені у фунгіцидні композиції. Тому звичайно сполуки формули I приготують разом з носіями й допоміжними речовинами, які звичайно використовуються для приготування препаративних форм, за методиками, добре відомими спеціалісту в галузі для приготування препаративних форм.

Тому даний винахід також стосується композиції для боротьби із грибовими інфекціями, який включає сполуки формули I, сільськогосподарсько прийнятний носій або розріджувач.

Даний винахід також стосується композиції для боротьби із грибовими інфекціями, який включає сполуки формули I, сільськогосподарсько прийнятний носій або розріджувач і принаймні один додатковий фунгіцид.

Агрохімічна композиція звичайно містить від 0,1 до 99 мас. %, краще - від 0,1 до 95 мас. % сполуки формули I, від 99,9 до 1 мас. %, краще - від 99,8 до 5 мас. % твердої або рідкої допоміжної речовини й від 0 до 25 мас. %, краще - від 0,1 до 25 мас. % поверхнево-активної речовини.

Агрохімічні композиції, пропоновані в даному винаході, переважно наносити до розвитку хвороби. Норми витрати й частота внесення препаративних форм є такими, які звичайно використовуються в даній галузі техніки, і залежать від небезпеки зараження патогенними грибами, стадії розвитку рослини й ділянки, тимчасового режиму, методики внесення. Кращі норми витрати звичайно становлять від 5 г до 2 кг активного інгредієнта (AI) на гектар (га), краще - від 10 г до 1 кг AI/га, найбільш краще - від 20 г до 600 г AI/га. При використанні як агент для змочування насіння придатні дози становлять від 10 мг до 1 г активної речовини на 1 кг насіння.

На практиці, як показано вище, агрохімічні композиції, які містять сполуки формули I,

вносять у вигляді препаративної форми, яка містить різні допоміжні речовини й носії, відомі або застосовуються в промисловості. Їх можна приготувати у вигляді гранул, змочувальних або розчинних порошків, у вигляді концентратів, що емульгуються у воді, у вигляді паст для намазування, у вигляді дустів, у вигляді текучих засобів, у вигляді розчинів, у вигляді суспензій або емульсій або у вигляді форм регульованого вивільнення, таких як мікрокапсули. Ці препаративні форми більш докладно описані нижче й можуть містити від усього 0,5 до 95 мас. % або більше активного інгредієнта. Оптимальна кількість залежить від препаративної форми, устаткування для внесення й характеру патогенних грибів рослини, з якими необхідно проводити боротьбу.

Концентрати суспензій являють собою водні препаративні форми, у яких суспендовані тонкоподрібнені частинки активної сполуки. Такі препаративні форми містять агенти, які перешкоджають осадженню, і диспергуючі агенти й можуть додатково містити змочувальний агент для посилення активності, а також протипінний засіб і інгібітор росту кристалів. При використанні ці концентрати розбавляють у воді й звичайно наносять на оброблювану ділянку шляхом розбризкування. Кількість активного інгредієнта може становити від приблизно 0,5 до приблизно 95 % у перерахунку на концентрат.

Змочувальні порошки являють собою тонкоподрібнені частинки, які легко диспергуються у воді або інших рідких носіях. Частинки містять активний інгредієнт, який міститься у твердій матриці. Типові тверді матриці включають фулерову землю, каолінові глини, діоксиди кремнію й інші органічні й неорганічні тверді речовини, які легко змочуються. Змочувальні порошки, звичайно містять від приблизно 0,5 до приблизно 95 % активного інгредієнта й невелику кількість змочувального, диспергуючого або емульгуючого агента.

Концентрати, що емульгуються, являють собою однорідні рідкі композиції, які диспергуються у воді або іншій рідині й вони можуть складатися тільки з активної сполуки з рідким або твердим емульгуювальним агентом або також можуть містити рідкий носій, такий як ксилол, важкі ароматичні нафти, ізофорон і інші нелеткі органічні розчинники. При використанні ці концентрати диспергують у воді або іншій рідині й звичайно наносять на оброблювану ділянку шляхом розбризкування. Кількість активного інгредієнта може становити від приблизно 0,5 до приблизно 95 % у перерахунку на концентрат.

Гранульовані препаративні форми являють собою екструдати або відносно грубозернисті частинки й звичайно на ділянку, на якій необхідна боротьба з патогенними грибами рослин їх наносять без розведення. Типові носії для гранульованих препаративних форм включають пісок, фулерову землю, атапульгітову глину, бентонітові глини, монтморилонітову глину, вермикуліт, перліт, карбонат кальцію, подрібнену цеглу, пемзу, пірофіліт, каолін, доломіт, гіпс, деревне борошно, мелені кукурудзяні качани, мелену шкарлупу арахісу, цукри, хлорид натрію, сульфат натрію, силікат натрію, борат натрію, оксид магнію, слюду, оксид заліза, оксид цинку, оксид титану, оксид сурми, кріоліт, гіпс, діатому землю, сульфат кальцію й інші органічні й неорганічні речовини, які всмоктують активну сполуку або на які її можна нанести. Гранульовані препаративні форми звичайно містять від приблизно 0,5 до приблизно 25 % активних інгредієнтів і можуть включати поверхнево-активні речовини, такі як важкі ароматичні нафти, гас і інші фракції нафти, або рослинні олії; і/або речовини, які надають липкість, такі як декстрини, клей або синтетичні смоли.

Дусти являють собою сипучі суміші активного інгредієнта з тонкоподрібненими твердими речовинами, такими як тальк, глини, борошно й інші органічні й неорганічні тверді речовини, які виступають як диспергуючі засоби і носії.

Мікрокапсули звичайно являють собою крапельки або гранули активного інгредієнта, закладені в інертну пористу оболонку, яка забезпечує виділення закладеної в ній речовини в навколишнє середовище з регульованою швидкістю. Капсульовані крапельки звичайно мають діаметр, що дорівнює приблизно від 1 до 50 мкм. Рідина, яка міститься в них, становить приблизно від 50 до 95 % від маси капсули й на додаток до активної сполуки може містити розчинник. Капсульовані гранули звичайно являють собою пористі гранули з пористими мембранами й закритими порами гранул, які утримують активні речовини в рідкому вигляді всередині пор гранул. Діаметр гранул звичайно становить від 1 мм до 1 см і краще - від 1 до 2 мм. Гранули звичайно формують екструзією, агломерацією або дробленням або використовують природні гранули. Прикладами таких матеріалів є вермикуліт, спечена глина, каолін, атапульгітова глина, ошурки й гранульоване вугілля. Матеріали оболонки або мембран являють собою природні або синтетичні каучуки, целюлозні матеріали, стирол-бутадієнові співполімери, поліакрилонітрили, поліакрилати, складні поліефіри, поліаміди, полісечовини, поліуретани й ксантати крохмалю.

Інші препаративні форми, корисні для використання в агрохімії, включають звичайні розчини

активного інгредієнта в розчиннику, у якому він повністю розчинний у необхідній концентрації, такому як ацетон, алкіловані нафталіни, ксилол і інші органічні розчинники. Також можна використати пристрої, що розпилюють, у яких підтримується тиск, у яких активний інгредієнт диспергується в тонкоподрібненій формі внаслідок випаровування низькокиплячого диспергуючого розчинника-носія.

Придатні сільськогосподарські допоміжні речовини й носії, які застосовні для приготування композицій, пропонованих у даному винаході, у препаратах описаних вище типів, добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки. Придатні приклади різних класів таких речовин наведені в представлених нижче переліках, які не є вичерпними.

Рідкі носії, які можна використати, включають воду, толуол, ксилол, петролейний ефір, рослинну олію, ацетон, метилетилкетон, циклогексанон, оцтовий ангідрид, ацетонітрил, ацетофенон, амілацетат, 2-бутанон, хлорбензол, циклогексан, циклогексанол, алкілацетати, діацетоновий спирт, 1,2-дихлорпропан, діетаноламін, п-діетилбензол, діетиленгліколь, абіетат діетиленгліколю, бутиловий ефір діетиленгліколю, етиловий ефір діетиленгліколю, метиловий ефір діетиленгліколю, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, дипропіленгліколь, метиловий ефір дипропіленгліколю, дибензоат дипропіленгліколю, дипроксит, алкілпіролідинон, етилацетат, 2-етилгексанол, етиленкарбонат, 1,1,1-трихлоретан, 2-гептанон, альфа-пінен, d-лимонен, етиленгліколь, бутиловий ефір етиленгліколю, метиловий ефір етиленгліколю, гама-бутиролактон, гліцерин, діацетат гліцерину, моноацетат гліцерину, триацетат гліцерину, гексадекан, гексиленгліколь, ізоамілацетат, ізоборнілацетат, ізооктан, ізофорон, ізопропілбензол, ізопропілміристат, молочну кислоту, лауриламін, мезитилоксид, метоксипропанол, метилізоамілкетон, метилізобутилкетон, метиллаурат, метилоктаноат, метилолеат, метиленхлорид, м-ксилол, н-гексан, н-октиламін, октадеканову кислоту, октиламінацетат, олеїнову кислоту, олеїламін, о-ксилол, фенол, поліетиленгліколь (ПЕГ 400), пропіонову кислоту, пропіленгліколь, монометиловий ефір пропіленгліколю, п-ксилол, толуол, триетилфосфат, триетиленгліколь, ксилолсульфонову кислоту, парафін, мінеральне масло, трихлоретилен, перхлоретилен, етилацетат, амілацетат, бутилацетат, метанол, етанол, ізопропанол і спирти, які мають більшу молекулярну масу, такі як аміловий спирт, тетрагідрофурфуриловий спирт, гексанол, октанол, і т.п., етиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, N-метил-2-піролідинон і т.п. Для розведення концентратів звичайно вибирають воду.

Придатними твердими носіями є тальк, діоксид титану, пірофілітова глина, діоксид кремнію, атапульгітова глина, кізельгур, крейда, діатомова земля, вапняк, карбонат кальцію, бентонітова глина, фулрова земля, лушпайка насіння бавовнику, пшеничне борошно, соєве борошно, пемза, деревне борошно, мелена шкарлупа волоських горіхів, лігнін і т.п.

Велику кількість поверхнево-активних речовин можна з успіхом використовувати у твердій і рідкій препаративній формах, особливо в таких препаративних формах, які можна розбавити перед застосуванням. Ці речовини при їх використанні звичайно містяться в кількості, яка становить від 0,1 до 15 % у перерахунку на масу препаративної форми. Вони можуть бути аніоногенними, катіоногенними, неіоногенними або полімерними і їх можна використовувати як емульгуювальних, змочувальних або суспендуючих агентів або для інших цілей. Типові поверхнево-активні речовини включають, наприклад, солі алкілсульфатів, такі як діетаноламонійлаурилсульфат; солі алкіларилсульфонатів, такі як додецилбензолсульфонат кальцію; продукти приєднання алкілфенол-алкіленоксиду, такі як нонілфенол-С(менше 18)етоксилат; продукти приєднання спирт-алкіленоксиду, такі як тридециловий спирт-С(менше 16)етоксилат; мила, такі як стеарат натрію; алкілнафталінсульфонати, такі як дибутилнафталінсульфонат натрію; діалкілові ефіри сульфосукцинатів, такі як ді(2-етилгексил)сульфосукцинат натрію; складні ефіри сорбіту, такі як сорбітолеат; четвертинні аміни, такі як лаурилтриметиламонійхлорид, ефіри поліетиленгліколю й жирних кислот, такі як поліетиленглікольстеарат; блок-співполімери етиленоксиду із пропіленоксидом; і солі моно- і діалкілфосфатних складних ефірів.

Інші допоміжні речовини, які звичайно використовують у сільськогосподарських композиціях, включають інгібітори кристалізації, речовини, що модифікують в'язкість, суспендуючі агенти, модифікатори розміру крапельок при розпиленні, пігменти, антиоксиданти, спінювальні агенти, протиспінювальні агенти, світлопоглиначі, засоби, що полегшують змішування, протипінні агенти, комплексоутворюючі агенти, нейтралізуючі агенти й буфери, інгібітори корозії, барвники, ароматизатори, змочувальні агенти, агенти, що поліпшують абсорбцію, мікроелементи, пом'якшувачі засоби, змащувальні агенти, агенти, що надають липкість, і т.п.

Крім того, із сполукою формули I можна комбінувати інші біологічно активні інгредієнти й композиції і їх застосовують у способах, пропонованих у даному винаході, і вносять одночасно або послідовно із сполукою формули I. При одночасному нанесенні ці додаткові активні

інгредієнти можна включати в препарат разом із сполукою формули I або змішувати, наприклад, у баку для обприскування. Ці додаткові біологічно активні інгредієнти можуть являти собою фунгіциди, гербіциди, інсектициди, бактерициди, акарициди, нематоциди і/або регулятори росту рослин. Тому даний винахід стосується композиції, яка включає (i) сполуку формули I і додатковий фунгіцид, (ii) сполуку формули I і гербіцид, (iii) сполуку формули I і інсектицид, (iv) сполуку формули I і бактерицид; (v) сполуку формули I і акарицид, (vi) сполуку формули I і нематоцид і/або (vii) сполуку формули I і регулятор росту рослин. Крім того, сполуки, пропоновані в даному винаході, також можна вносити разом з одним або більшою кількістю індукторів придбаної системної стійкості (індуктор "ПСС") окремо або в комбінації з фунгіцидом, як зазначено вище. Індуктори ПСС відомі й описані, наприклад, у патенті US № 6919298, і включають, наприклад, саліцилати й наявний у продажі індуктор ПСС ацибензолар-S-метил.

Крім того, композиції, які входять в обсяг даного винаходу, включають, але не обмежуються тільки ними, композиції, які містять сполуку формули I і ацибензолар (CGA245704), сполуку формули I і анцімідол, сполуку формули I і аланікарб, сполуку формули I і альдиморф, сполуку формули I і амісулбром, сполуку формули I і анілазин, сполуку формули I і азаконазол, сполуку формули I і азоксистробін, сполуку формули I і беналаксил, сполуку формули I і бентіавалікарб, сполуку формули I і беноміл, сполуку формули I і білоксазол, сполуку формули I і бітертанол, сполуку формули I і біксафен, сполуку формули I і бластицидин S, сполуку формули I і боскалід, сполуку формули I і бромконазол, сполуку формули I і бупіримат, сполуку формули I і каптафол, сполуку формули I і каптан, сполуку формули I і карбендазим, сполуку формули I і карбендазим, сполуку формули I і хлоргідрат, сполуку формули I і карбоксин, сполуку формули I і карпропамід, сполуку формули I і карвон, сполуку формули I і CGA41396, сполуку формули I і CGA41397, сполуку формули I і хінометіонат, сполуку формули I і хлоронеб, сполуку формули I і хлороталоніл, сполуку формули I і хлорозолінат, сполуку формули I і клозилаккон, сполуку формули I і сполуки, які містять мідь, такі як оксихлорид міді(II), оксихінолят міді(II), сульфат міді(II), талат міді(II) і бордоська рідина, сполуку формули I і цифлуфенамід, сполуку формули I і цимоксаніл, сполуку формули I і ципроконазол, сполуку формули I і ципродиніл, сполуку формули I і дебакарб, сполуку формули I і ди-2-піридилдисульфід-1,1'-діоксид, сполуку формули I і дихлофлуанід, сполуку формули I і дикломезин, сполуку формули I і дихлозолін, сполуку формули I і дихлон, сполуку формули I і диклоран, сполуку формули I і диклоцимет, сполуку формули I і діетофенкарб, сполуку формули I і дифеноконазол, сполуку формули I і дифензокват, сполуку формули I і дифлуметорим, сполуку формули I і O, O-діізопропіл-S-бензилтіофосфат, сполуку формули I і димефлуазол, сполуку формули I і диметконазол, сполуку формули I і диметоморф, сполуку формули I і диметиримол, сполуку формули I і димоксистробін, сполуку формули I і диніконазол, сполуку формули I і динокап, сполуку формули I і дитіанон, сполуку формули I і додецилдиметиламоніхлорид, сполуку формули I і додеморф, сполуку формули I і додин, сполуку формули I і догуадін, сполуку формули I і едифенфос, сполуку формули I і енестробін, сполуку формули I і епоксиконазол, сполуку формули I і етабоксам, сполуку формули I і етиримол, сполуку формули I і етридіазол, сполуку формули I і фамоксадон, сполуку формули I і фенамідон (RPA407213), сполуку формули I і фенаримол, сполуку формули I і фенбуконазол, сполуку формули I і фенфурам, сполуку формули I і фенгексамід (KBR2738), сполуку формули I і феноксаніл, сполуку формули I і фенпіклоніл, сполуку формули I і фенпропідін, сполуку формули I і фенпропіморф, сполуку формули I і фентінацетат, сполуку формули I і фентінгідроксид, сполуку формули I і фербам, сполуку формули I і феримзон, сполуку формули I і флуазинам, сполуку формули I і флуопіколід, сполуку формули I і флудіоксоніл, сполуку формули I і флуоксастробін, сполуку формули I і флуметовер, сполуку формули I і SYP-LI90 (флуморф), сполуку формули I і флуопірам, сполуку формули I і фторімід, сполуку формули I і флухінконазол, сполуку формули I і флусилазол, сполуку формули I і флусульфамід, сполуку формули I і флутоланіл, сполуку формули I і флутриафол, сполуку формули I і фолпет, сполуку формули I і фосетил-алюміній, сполуку формули I і фуберидазол, сполуку формули I і фуралаксил, сполуку формули I і фураметпір, сполуку формули I і гуазатин, сполуку формули I і гексаконазол, сполуку формули I і гідроксіізоксазол, сполуку формули I і гімексазол, сполуку формули I і IKF-916 (ціазофамід), сполуку формули I і імазаліл, сполуку формули I і імібенконазол, сполуку формули I і іміноктадин, сполуку формули I і іміноктадин триацетат, сполуку формули I і іпконазол, сполуку формули I і іпробенфос, сполуку формули I і іпродіон, сполуку формули I і іпровалікарб (SZX0722), сполуку формули I і ізопропаніл бутіл карбамат, сполуку формули I і ізопротіолан, сполуку формули I і касугаміцин, сполуку формули I і крезоксим-метил, сполуку формули I і LY186054, сполуку формули I і LY211795, сполуку формули I і LY248908, сполуку формули I і манеб, сполуку формули I і манкопер, сполуку формули I і манкозеб, сполуку формули I і

мандипропамід, сполуку формули I і мефеноксам, сполуку формули I і мепаніпірим, сполуку формули I і мепроніл, сполуку формули I і металаксил, сполуку формули I і метконазол, сполуку формули I і метасульфокарб, сполуку формули I і метирам, сполуку формули I і метирам-цинк, сполуку формули I і метоміностробін, сполуку формули I і метрафенон, сполуку формули I і міклобутаніл, сполуку формули I і міклозолін, сполуку формули I і неоасозин, сполуку формули I і диметилдитіокарбамат нікелю, сполуку формули I і нітротал-ізопропіл, сполуку формули I і нуаримол, сполуку формули I і офурац, сполуку формули I і ртутьорганічні сполуки, сполуку формули I і орисастробін, сполуку формули I і оксадіксил, сполуку формули I і оксасульфурон, сполуку формули I і оксин-копер, сполуку формули I і оксолінову кислоту, сполуку формули I і окспоконазол, сполуку формули I і оксикарбоксин, сполуку формули I і перфуразоат, сполуку формули I і пенконазол, сполуку формули I і пенцикурон, сполуку формули I і пентіопірад, сполуку формули I і феназиноксид, сполуку формули I і фосдифен, сполуку формули I і фосфорні кислоти, сполуку формули I і фталід, сполуку формули I і пікоксистробін (ZA1963), сполуку формули I і поліоксин D, сполуку формули I і полірам, сполуку формули I і пробеназол, сполуку формули I і прохлораз, сполуку формули I і процімідон, сполуку формули I і пропамокарб, сполуку формули I і пропіконазол, сполуку формули I і пропінеб, сполуку формули I і пропіонову кислоту, сполуку формули I і проквіназид, сполуку формули I і протіконазол, сполуку формули I і піраклостробін, сполуку формули I і піразофос, сполуку формули I і пірибенкарб, сполуку формули I і пірифенокс, сполуку формули I і піриметаніл, сполуку формули I і пірохілон, сполуку формули I і піроксифур, сполуку формули I і піролнітрин, сполуку формули I і четвертинні амонієві сполуки, сполуку формули I і хінометионат, сполуку формули I і хіноксифен, сполуку формули I і квінтоцен, сполуку формули I і силтіофам, сполуку формули I і симеконазол, сполуку формули I і сипконазол (F-155), сполуку формули I і пентахлорфенат натрію, сполуку формули I і спіроксамін, сполуку формули I і стрептоміцин, сполуку формули I і сірку, сполуку формули I і сірку, сполуку формули I і тебуконазол, сполуку формули I і теклофталам, сполуку формули I і текназен, сполуку формули I і тетраконазол, сполуку формули I і тіабендазол, сполуку формули I і тифлузамід, сполуку формули I і 2-(тіоціанометилтіо)бензотіазол, сполуку формули I і тіофанат-метил, сполуку формули I і тирам, сполуку формули I і тіадиніл, сполуку формули I і тимібенконазол, сполуку формули I і толклофос-метил, сполуку формули I і толілфлуанід, сполуку формули I і триадимефон, сполуку формули I і триадименол, сполуку формули I і триазбутил, сполуку формули I і триазоксид, сполуку формули I і трициклазол, сполуку формули I і тридеморф, сполуку формули I і трифлуксистробін (CGA279202), сполуку формули I і трифорин, сполуку формули I і трифлумізол, сполуку формули I і трітіконазол, сполуку формули I і валідаміцин A, сполуку формули I і вапам, сполуку формули I і валіфенал, сполуку формули I і вінклозолін, сполуку формули I і зинеб, сполуку формули I і зирам, сполуку формули I і зоксамід, сполуку формули I і 3-[5-(4-хлорфеніл)-2,3-диметилізоксазолідин-3-іл]піридин, сполуку формули I і 5-хлор-7-(4-метилпіперидин-1-іл)-6-(2,4,6-трифторфеніл)[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідин і сполуку формули I і N-(4-хлор-2-нітрофеніл)-N-етил-4-метилбензсульфонамід.

Ці препаративні форми, пропоновані в даному винаході й призначені для застосування в способах, пропорованих у даному винаході, можна наносити на ділянки, на яких необхідна боротьба, звичайними способами, такими як обприскування, атомізація, обпилювання, розкидання, нанесення покриття або поливу. Дусту й рідкі композиції, зокрема, можна наносити за допомогою механічних обпилювальних пристроїв, щітковими та ручними обприскувачами й розпилювальними запильниками. Препаративні форми також можна наносити з літаків у вигляді дусту або шляхом розбризкування або тампоном. Кращим способом нанесення препаративної форми, пропонованої в даному винаході, є некоренеve внесення. Тверді й рідкі препаративні форми також можна вносити в ґрунт на місці виростання оброблюваної рослини, дозволяючи активним інгредієнтам проникати в рослину через корінь. Препаративні форми, пропоновані в даному винаході, також можна використовувати для протравляння матеріалу для розмноження рослин з метою забезпечення захисту матеріалу для розмноження рослин від грибкових інфекцій, а також від фітопатогенних грибів, які знаходяться у ґрунті. Активний інгредієнт переважно можна наносити на матеріал, який підлягає захисту для розмноження рослин шляхом просочування матеріалу для розмноження рослин, переважно - насіння, рідким препаратом фунгіциду або нанесення твердого препарату. В особливих випадках також можливі інші види нанесення, наприклад, спеціальна обробка черешків рослин або гілочок, які використовуються для розмноження. Слід зазначити, що, хоча наявні у продажу препарати переважно готувати у вигляді концентратів, кінцевий споживач звичайно використовує розведені препарати.

Крім того, сполуки формули I знаходять загальне застосування як фунгіциди й тому їх також



можна використовувати для боротьби з патогенними грибами в суміжних галузях, наприклад, для захисту промислових матеріалів, включаючи деревину й виготовлені з використанням деревини технічні продукти, при зберіганні харчових продуктів, при гігієнічних заходах. Як такий, даний винахід також стосується застосування сполуки формули I для попередження грибкової інфекції рослин і/або боротьби з нею на промислових матеріалах, при зберіганні харчових продуктів і при гігієнічних заходах. Крім того, даний винахід також стосується способу боротьби із зараженням промислових матеріалів грибами або його попередженнями, який включає нанесення сполуки формули I на промисловий матеріал або його місце розташування у фунгіцидно ефективній кількості.

"Промислові матеріали" включають, але не обмежуються тільки ними, органічні й неорганічні матеріали, такі як деревина, папір, шкіра, натуральні й синтетичні волокна, виготовлені з них композиційні матеріали, такі як деревостружкова плита, фанера, стінова плита й т.п., ткани й неткани матеріали, будівельні поверхні й матеріали (наприклад, будівельний матеріал), поверхні й матеріали систем охолодження й нагрівання, поверхні й матеріали систем вентиляції і кондиціювання повітря й т.п. Сполуки й комбінації, пропоновані в даному винаході, можна наносити на такі поверхні в кількості, ефективній для пригнічення або попередження несприятливих проявів, таких як гниття, зміна кольору або пліснявіння, у такий же спосіб, як описано вище. Будівлі й житлові будинки, виготовлені з використанням промислових матеріалів або матеріали, які включають такі, на які нанесені такі сполуки й комбінації, також захищені від нашествия грибів.

Промисловий матеріал можна обробити сполуками формули I по різних методиках включаючи, але не обмежуючись тільки ними, шляхом включення сполуки в сам промисловий матеріал, абсорбції, просочення (у закритій системі під тиском або у вакуумній системі) зазначеного матеріалу зазначеним сполуками, занурення або просочування будівельного матеріалу або нанесення покриття на матеріал, наприклад, нанесення покриття наливом, валиком, щіткою, розпиленням, атомізацією обпилюванням, посипанням або поливом. Сполуки, пропоноване в даному винаході, можна приготувати для застосування при обробці промислового матеріалу з використанням методик, відомих фахівцеві в даній галузі техніки. У таких композиціях можна застосовувати, наприклад, матеріали, що використовуються для приготування композицій, описані у зв'язку з агрохімічними препаратами.

На додаток до зазначеного вище активні сполуки, пропоновані в даному винаході, можна застосовувати для боротьби із грибковими інфекціями людей і тварин (включаючи, але не обмежуючись тільки ними, коней, велику рогату худобу, овець, собак, кішок і т.п.) у медицині й ветеринарії. Якщо сполуки, пропоновані в даному винаході, вводять людям і тваринам як лікарські засоби, то їх можна вводити в чистому вигляді або, частіше у вигляді фармацевтичної композиції.

Відповідно до цього даний винахід стосується композиції, яка включає сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Крім того, даний винахід також стосується способу боротьби із грибковою інфекцією в суб'єкта, який потребує в ній, який включає введення зазначеному суб'єкту сполуки формули I у кількості, ефективній для боротьби із зазначеною грибковою інфекцією. Крім того, даний винахід стосується застосування сполуки формули I як лікарський засіб і способу приготування лікарського засобу, призначеного для боротьби із грибковою інфекцією.

Приклади таких інфекцій включають, але не обмежуються тільки ними, такі захворювання, як оніхомікоз, споротрихоз, копитна гнилизна, грибкове захворювання геніталій, *Pseudallescheria boydii*, скопуларіопсидоз або епідермофітія стопи, що іноді називається хворобою "білої лінії", а також грибкові інфекції в пацієнтів з імунною недостатністю, таких як страждаючих на СНІД (синдром набутого імунodefіциту), і у пацієнтів, яким проведена трансплантація. Таким чином, можуть існувати грибкові інфекції шкіри або кератинових речовин, таких як волосся, копита й нігті, а також системні інфекції, такі як викликані *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* і *Aspergillus spp.*, такі як легеневий аспергілез і пневмонія, викликана *Pneumocystis carinii*.

"Фармацевтично прийнятні" означає сполуки, матеріали, композиції і/або дозовані форми, які відповідно до медичних даних придатні для застосування у взаємодії із тканинами людини й тварин без прояву надмірної токсичності, подразнюючого впливу, алергічної реакції й інших утруднень або ускладнень відповідно до розумного співвідношення користь/ризик.

"Фармацевтично прийнятний носій" при використанні в даному винаході означає фармацевтично прийнятну речовину, композицію або розріджувач, такий як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, інертний наповнювач, розчинник або капсулювальну речовину, яка бере участь у переносі або доставці суб'єкту пептидоміметичного засобу з органа або ділянки організму в інший орган або ділянку організму. Кожний носій повинен бути "прийнятним" у тому

розумінні, що він повинен бути сполучний з іншими інгредієнтами препарату й не впливати на пацієнта. Деякі приклади речовин, які можуть використовуватися як фармацевтично прийнятні носії, включають: (1) цукри, такі як лактоза, глюкоза й сахароза; (2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу і її похідні, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлозу й ацетилцелюлозу; (4) порошкоподібну трагакантову камедь; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) інертні наповнювачі, такі як масло какао й воски для супозиторіїв; (9) олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, маслинова олія, кукурудзяна олія й соєва олія; (10) гліколі, такі як пропіленгліколь; (11) поліоли, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; (13) агар; (14) буферні агенти, такі як гідроксид магнію й гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) апірогенну воду; (17) ізотонічний сольовий розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) фосфатні буферні розчини; і (21) інші нетоксичні сумісні речовини, які застосовуються у фармацевтичних препаратах.

Композиції, пропонувані в даному винаході, призначені для застосування у фармацевтиці, включають придатні для перорального, назального, місцевого (включаючи трансбукальне й сублінгвальне), ректального, вагінального і/або парентерального введення. Для зручності композиції можна приготувати у вигляді разових дозованих форм і можна приготувати за будь-якими методиками, добре відомими в галузі фармацевтики. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднати з носієм з одержанням разової дозованої форми, буде змінюватися залежно від реципієнта, який піддається лікуванню, і конкретного шляху введення й звичайно буде такою кількістю активного інгредієнта, що приводить до терапевтичного ефекту. Звичайно ця кількість становить від приблизно 1 до приблизно 99 % активного інгредієнта, краще - від приблизно 5 до приблизно 70 %, найбільш краще - від приблизно 10 до приблизно 30 %.

Фармацевтичні композиції, пропонувані в даному винаході, призначені для місцевого, назального, ректального й вагінального застосування, звичайно використовують у формі мазей, паст, кремів, гелів, порошків і спреїв. Мазі, паста й креми на додаток до сполуки формули I можуть містити інертні наповнювачі, такі як тваринні й рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакантову камедь, похідні целюлози, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку або їх суміші. Порошки й спреї на додаток до сполуки формули I можуть містити інертні наповнювачі такі як лактозу, тальк, кремнієву кислоту, гідроксид алюмінію, силікати кальцію й порошкоподібний поліамід, або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні й леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

Крім того, фармацевтичні композиції, пропонувані в даному винаході, також можуть бути придатні для перорального введення. Вони можуть являти собою окремі форми, такі як капсули, коржі, облатки або таблетки, кожна з які містить задану кількість сполуки формули I; порошки або гранули; розчини або суспензії у водній рідині або в неводній рідині; або емульсії типу масло-у-воді або типу вода-у-маслі.

Фармацевтичні композиції, пропонувані в даному винаході, придатні для парентерального введення, включають одну або більшу кількість активних сполук, пропонуваних у даному винаході, у комбінації з однією або більшою кількістю фармацевтично прийнятних стерильних ізотонічних водних або неводних розчинів, дисперсій, суспензій або емульсій, або стерильні порошки, які безпосередньо перед використанням можна відновити на стерильні розчини або дисперсії для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буферні речовини, бактериостатики, розчинені речовини, які роблять препарат ізотонічним із кров'ю реципієнта, або суспендуєчі агенти або загусники.

Приклади придатних водних і неводних носіїв, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях, пропонуваних у даному винаході, включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і т.п.) і придатної їх суміші, рослинні олії, такі як маслинова олія, і придатні для ін'єкцій органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Необхідну плинність або сипкість можна забезпечити, наприклад, шляхом використання матеріалів для покриттів, таких як лецитин, шляхом підтримування необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і шляхом використання поверхнево-активних речовин. Ці композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як консерванти, змочувальні агенти, емульгувальні агенти й диспергуючі агенти. Попередження впливу мікроорганізмів можна забезпечити шляхом включення різних антибактеріальних і інших протигрибкових засобів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти й т.п. Також може бути необхідним включення в композиції ізотонічних агентів, таких як цукри, хлорид натрію й т.п. Крім того, пролонговане всмоктування лікарської форми, яка вводиться шляхом ін'єкції, можна забезпечити шляхом включення агентів, які сповільнюють всмоктування, таких як моностеарат

алюмінію й желатин.

Фармацевтичні композиції, пропоновані в даному винаході, можна вводити будь-яким придатним шляхом, включаючи пероральний, парентеральний, місцевий, черезшкірний, ректальний і т.п. Зрозуміло, їх використовують у формі, яка придатна для кожного шляху введення. Наприклад, їх вводять у вигляді таблеток або капсул, за допомогою ін'єкції, інгаляції, очного лосьйону, мазі, супозиторію, шляхом ін'єкції, вливання або інгаляції; місцево за допомогою лосьйону або мазі; і ректально за допомогою супозиторію. Місцеве або парентеральне введення є кращим.

"Парентеральне введення" і "введений парентерально" при використанні в даному винаході означає шляхи введення, які не є ентеральним місцевим введенням, звичайно шляхом ін'єкції, і включає, але не обмежується тільки ними, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньоартеріальну, внутрішньооболонкову, внутрішньокапсулярну, внутрішньоорбітальну, внутрішньосерцеву, внутрішньошкірну, внутрішньоочеревинну, трахеальну, підшкірну, підкутикулярну, внутрішньосуглобну, підкапсулярну, субарахноїдальну, внутрішньохребетну та надчеревну ін'єкцію й вливання.

Реальні дози активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях, пропонованих у даному винаході, можуть змінюватися, так щоб забезпечити кількість активного інгредієнта, яка ефективна для досягнення необхідного терапевтичного ефекту, наприклад, протигрибкової активності, для конкретного пацієнта, композиції та шляхи введення, без токсичного впливу на пацієнта. Вибрана доза залежить від різних факторів, включаючи активність конкретної активної сполуки, яка використовується, шляху введення, часу введення, швидкості виведення конкретної активної сполуки, яка використовується, тривалості лікування, інших лікарських засобів, сполук і/або речовин, які застосовуються в комбінації з конкретним інгібітором, що використовується, віку, статі, маси, стану, загального стану здоров'я й анамнезу пацієнта, що піддається лікуванню, і аналогічних факторів, добре відомих у медицині. Лікар або ветеринар із загальною підготовкою в даній галузі техніки може легко визначити й призначити ефективну кількість необхідної фармацевтичної композиції. Наприклад, лікар або ветеринар може почати з доз сполук, пропонованих у даному винаході, які використовуються у фармацевтичній композиції в вмістах, менших, ніж які потребуються для досягнення терапевтичного ефекту, що вимагаються для досягнення, і поступово збільшувати дозу, поки не буде досягнутий необхідний ефект. Як загальні рекомендації можна запропонувати дози, що становлять від приблизно 0,01 або 0,1 до приблизно 50, 100 або 200 мг/кг, що забезпечують терапевтичну ефективність, причому всі маси зазначені в перерахунку на масу активної сполуки, включаючи випадки, коли використовують сіль.

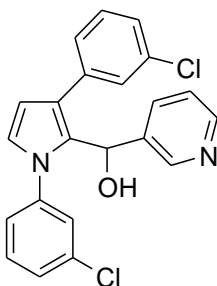
Хоча даний винахід описаний за допомогою кращих варіантів здійснення і їх прикладів, обсяг даного винаходу не обмежується тільки описаними варіантами здійснення. Як повинно бути зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, без відхилення від суті та обсягу даного винаходу, які визначені й описані в прикладеній формулі винаходу, в описаний вище винахід можна внести модифікації та зміни. Всі публікації, цитовані в даному винаході, у всій своїй повноті включені в даний винахід як посилання для всіх об'єктів у такому ж ступені, що якби для кожної окремої публікації було спеціально й окремо зазначено, що вона включена в даний винахід як посилання.

Даний винахід ілюструється за допомогою наведених нижче прикладів.

Мас-спектральні дані одержані за допомогою РХ-МС (рідинна хроматографія-мас-спектроскопія): LC5: 254 нм – градієнтний режим від 10 % А до 100 % В; А=H<sub>2</sub>O+0,01 %HCOOH; В=CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH+0,01 %HCOOH іонізація електророзпиленням (позитивна) (IE+)150-1000 m/z.

Приклад 1

Цей приклад ілюструє одержання [1,3-біс-(3-хлорфеніл)-1Н-пірол-2-іл]-піридин-3-ілметанолу



Цільову сполуку одержують за наступними методиками:

Стадія А: 3-Хлоранілін (10,6 мл) і 2,5-диметокситетрагідрофуран (12,9 мл) нагрівають при

110 °C в оцтовій кислоті (100 мл) протягом 5 год. і 30 хв. До охолодженої реакційної суміші додають воду (500 мл) і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Коричневий осад, який утворився, відфільтровують і потім розчиняють у дихлорметані, промивають водним розчином гідрокарбонату натрію (насиченим) (100 мл), сушать над сульфатом натрію й концентрують у вакуумі. 1-(3-Хлорфеніл)-1Н-пірол виділяють у вигляді чорної твердої речовини (35,2 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 6,38 (t, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,30 (m, 4H).

Стадія В: Сполуку, одержану на стадії А (24,9 г), розчиняють в N, N-диметилформаміді (280 мл). Реакційну суміш охолоджують до -67 °C і порціями додають N-бромсукцинімід (24,9 г). Через 1 год. температуру підвищують до -10 °C і реакційну суміш перемішують протягом ще 60 хв. Реакційну суміш піддають розподіленню між водою (500 мл) і циклогексаном (300 мл) і після розділення органічну фазу промивають водним розчином гідрокарбонату натрію (насиченим) (70 мл). Водний шар тричі екстрагують циклогексаном (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі й одержують коричневе масло (27,2 г), яке містить суміш 1-(3-хлорфеніл)-1Н-піролу, 2-бром-1-(3-хлорфеніл)-1Н-піролу й 2,5-дибром-1-(3-хлорфеніл)-1Н-піролу в співвідношенні 15:75:10. Суміш відразу ж використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія С: Розчин неочищеної суміші, одержаної на стадії В (27,2 г), і п-толуолсульфонової кислоти (2,0 г) у дихлорметані (200 мл) перемішують при кімнатній температурі (КТ) протягом 3 год. Реакційну суміш виливають у водний розчин бікарбонату натрію (насичений) (50 мл). Проводять розділення фаз і органічну фазу сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі й одержують 3-бром-1-(3-хлорфеніл)-1Н-пірол у вигляді червоного масла (25,6 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 6,38 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,38 (m, 3H).

Стадія D: Розчин сполуки, одержаної на стадії С (10,3 г), у ТГФ (тетрагідрофуран) (20 мл) повільно додають до свіжоприготовленого розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидиду літію (1,2 екв.) у тетрагідрофурані (80 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче -70 °C. Реакційну суміш перемішують при -78 °C протягом 2 год. і потім додають N, N-диметилформамід (9,3 мл). Ще через 2 год. при цій температурі розчин нагрівають до 0 °C і реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину хлориду амонію (насиченого) (70 мл). Обробка водного розчину етилацетатом дає неочищену речовину, яку очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат = 6:1). 3-бром-1-(3-хлорфеніл)-1Н-пірол-2-карбальдегід виділяють у вигляді блідо-жовтої порошкоподібної речовини (4,7 г). МС (ІЕ+) 286/288 (МН+); <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 6,49 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 9,76 (s, 1H).

Стадія Е: Суспензію, яка містить 0,29 г сполуки, одержаної на стадії D, 3-хлорфенілборонову кислоту (0,39 г), октагідрат гідроксиду барію (0,79 г) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладій(II) (комплекс складу 1/1 з дихлорметаном, 0,082 г) у суміші N, N-диметилформаміду й води (4/1, 5,0 мл, 0,2 М) швидко нагрівають до 110 °C на попередньо нагрітій масляній бані (120 °C). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 1 год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають воду (20 мл) і етилацетат (20 мл). Двофазну суміш фільтрують через тонкий шар Hyflo, елюючи етилацетатом. Фільтрат збирають і два шари розділяють. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й випарюють у вакуумі й одержують коричневу тверду речовину, яку очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат = 6:1). 1,3-біс-(3-хлорфеніл)-1Н-пірол-2-карбальдегід (0,30 г) виділяють у вигляді жовтуватої порошкоподібної речовини. МС (ІЕ+) 316/318 (МН+); <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 6,51 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (m, 6H), 7,55 (m, 1H), 9,67 (s, 1H).

Стадія F:

Методика А: н-Бутиллітій (0,15 мл, 2,5 М у гексані) по краплях додають до розчину 3-бромпіридину (0,04 мл) у діетиловому ефірі (2,0 мл) при -78 °C. Після 15 хв перемішування при цій температурі додають розчин сполуки, одержаної на стадії Е (0,10 г), у тетрагідрофурані (2 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв і реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину хлориду амонію (насиченого) (10 мл). Суміш екстрагують етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію й концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат = 1:1) і одержують цільову сполуку, [1,3-біс-(3-хлорфеніл)-1Н-пірол-2-іл]-піридин-3-ілметанол, у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини (0,090 г). МС (ІЕ+) 395/397 (МН+); <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 2,77 (bs, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,14 (m, 7H), 7,38 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,17 (m, 1H).

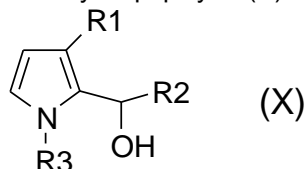
Методика В: еквімолярні кількості (1,2 екв.) 3-бромпіридину й ізопропілмагнійхлориду (2,0 М у тетрагідрофурані) перемішують у тетрагідрофурані (0,1 М) протягом 15 хв при 0 °C і потім

протягом 10 хв при кімнатній температурі. До цієї суміші додають розчин сполуки, виділеної на стадії Е (1,0 екв.), у тетрагідрофурані (0,1 М). За витратою вихідної речовини стежать за допомогою ТШХ (тонкошарова хроматографія) (елюент: циклогексан/ етилацетат = 3:1). Неочищену реакційну суміш обробляють так, як описано вище.

- 5 Сполуки формули (X) (таблиця 2) і сполуки формули (XI) (таблиця 3) одержують за методиками, аналогічними описаним у прикладі 1.

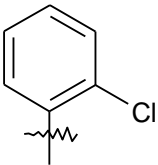
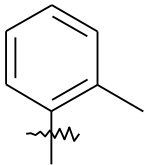
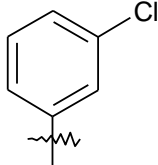
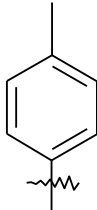
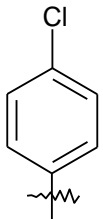
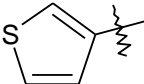
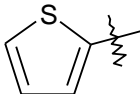
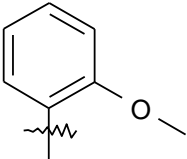
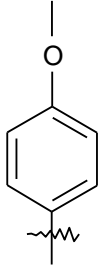
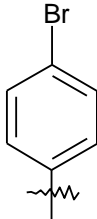
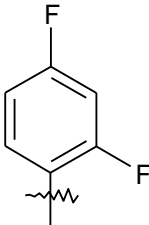
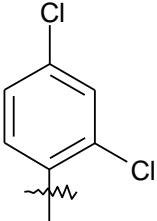
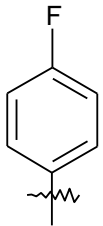
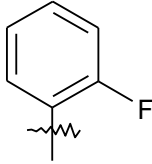
Таблиця 2:

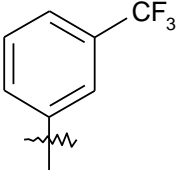
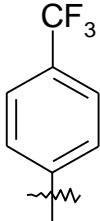
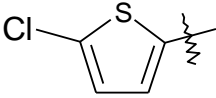
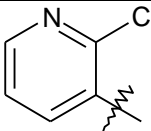
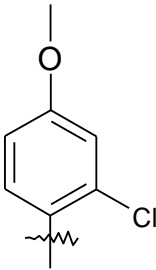
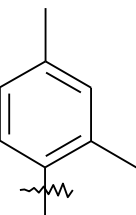
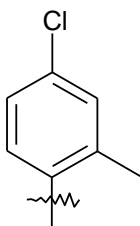
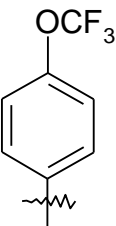
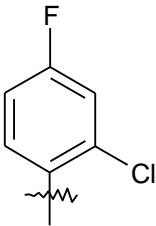
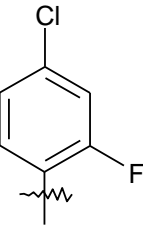
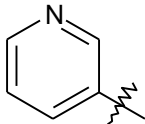
Сполуки формули (X):



№	Відповідає № у таблиці I	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Температура плавлення	PX-МС (КТ)	МС (IE+)
62	-	3-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,69 хв	395/397
63	-	2-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,07 хв	395,1
64	-	4-CF <sub>3</sub> -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,30 хв	429,1
65	7	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,18 хв	395,1
66	-	2-OMe-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	0,96 хв	391,1
67	-	4-OMe-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,02 хв	391,1
68	-	4-F-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,06 хв	379,1
69	-	2-Me-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,04 хв	375,1
70	-	4-Me-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,11 хв	375,1
71	-	3-тіофеніл	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	0,92 хв	367,1
72	-	2-тіофеніл	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	0,96 хв	367,1
73	-	4-Br-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,22 хв	439
74	13	2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,27 хв	429
75	-	2-F-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,00 хв	379,1
76	-	2,4-F <sub>2</sub> -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,06 хв	397,1
77	-	3-CF <sub>3</sub> -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,29 хв	429,1
78	-	2-Cl-3-Py	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	0,80 хв	396,1
79	-	5-Cl-2-тіофеніл	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,21 хв	401,0
80	-	2-Cl-4-OMe-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,13 хв	425,1
81	-	2,4-Me <sub>2</sub> -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,16 хв	389,1
82	-	4-OCF <sub>3</sub> -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,33 хв	445,1
83	-	2-Me-4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,24 хв	409,1
84	31	2-F-4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,22 хв	413,0
85	-	2-Cl-4-F-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,18 хв	413,0

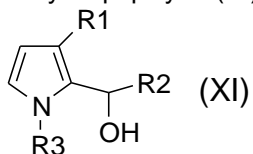
У наведеній вище таблиці аббревіатури для R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> мають наступні значення:

2-Cl-Ph		2-Me-Ph	
3-Cl-Ph		4-Me-Ph	
4-Cl-Ph		3-тіофеніл	
2-тіофеніл		2-OMe-Ph	
4-OMe-Ph		4-Br-Ph	
2,4-F <sub>2</sub> -Ph		2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	
4-F-Ph		2-F-Ph	

3-CF <sub>3</sub> -Ph		4-CF <sub>3</sub> -Ph	
5-Cl-2-тіофеніл		2-Cl-3-Py	
2-Cl-4-OMe-Ph		2,4-Me <sub>2</sub> -Ph	
2-Me-4-Cl-Ph		4-OCF <sub>3</sub> -Ph	
2-Cl-4-F-Ph		2-F-4-Cl-Ph	
3-Py			


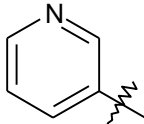
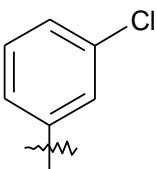
Таблиця 3:

Сполуки формули (XI):



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Температура плавлення	PX-MC (КТ)	MC (IE+)
86	н-Проп	3-Py	3-Cl-Ph	спінена речовина	1,54 хв	327/329

У наведеній нижче таблиці зазначені значення аббревіатур, використаних для опису R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>:

n-Пропіл		3-Py	
3-Cl-Ph			

#### Біологічні приклади

Ці приклади ілюструють фунгіцидні характеристики сполук формули (X). Дослідження проводять у такий спосіб:

5 *Botrytis cinerea* (сіра гниль): Конідії грибів, узяті із криогенного сховища, безпосередньо змішують із живильним бульйоном (картопляно-декстрозний бульйон, КДБ). Розчини (у ДМСО - диметилсульфоксид) досліджуваних сполук поміщають у планшет для мікротитрування (96-лунковий) і додають живильний бульйон, який містить спори грибів. Досліджувані планшети інкубують при 24 °C і пригнічення росту визначають фотометрично через 72 год.

10 Зазначені нижче сполуки при концентрації, яка дорівнює 20 част./млн, приводять до пригнічення *Botrytis cinerea*, яке становить не менш, ніж 80 %: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 82, 84 і 85.

15 *Mycosphaerella arachidis* (синонім *Cercospora arachidicola*), бура плямистість листків арахісу: Конідії грибів, узяті із криогенного сховища, безпосередньо змішують із живильним бульйоном (картопляно-декстрозний бульйон, КДБ). Розчини (у ДМСО) досліджуваних сполук поміщають у планшет для мікротитрування (96-лунковий) і додають живильний бульйон, який містить спори грибів. Досліджувані планшети інкубують при 24 °C і пригнічення росту визначають фотометрично через 72 год. при 620 нм.

20 Зазначені нижче сполуки при концентрації, яка дорівнює 20 част./млн, приводять до пригнічення *Mycosphaerella arachidis*, що становить не менш, ніж 80 %: 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 і 85.

25 *Septoria tritici* (плямистість листків): Конідії грибів, узяті із криогенного сховища, безпосередньо змішують із живильним бульйоном (картофельно-декстрозний бульйон, КДБ). Розчини (у ДМСО) досліджуваних сполук поміщають у планшет для мікротитрування (96-лунковий) і додають живильний бульйон, який містить спори грибів. Досліджувані планшети інкубують при 24 °C і пригнічення росту визначають фотометрично через 72 год.

30 Зазначені нижче сполуки при концентрації, яка дорівнює 20 част./млн, приводять до пригнічення *Septoria tritici*, яке становить не менш, ніж 80 %: 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84 і 85.

35 *Monographella nivalis* (синонім *Microdochium nivale*, *Fusarium nivale*), сніжна цвіль, прикоренева гниль злаків: Конідії грибів, узяті із криогенного сховища, безпосередньо змішують із живильним бульйоном (картопляно-декстрозний бульйон, КДБ). Розчини (у ДМСО) досліджуваних сполук поміщають у планшет для мікротитрування (96-лунковий) і додають живильний бульйон, який містить спори грибів. Досліджувані планшети інкубують при 24 °C і пригнічення росту визначають фотометрично через 72 год. при 620 нм.

40 Зазначені нижче сполуки при концентрації, яка дорівнює 20 част./млн, приводять до пригнічення *Monographella nivalis*, яке становить не менш, ніж 80 %: 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 і 85.

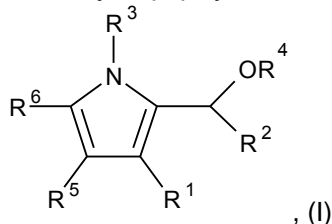
45 *Fusarium culmorum* (коренева гниль): Конідії грибів, узяті із криогенного сховища, безпосередньо змішують із живильним бульйоном (картопляно-декстрозний бульйон, КДБ). Розчини (у ДМСО) досліджуваних сполук поміщають у планшет для мікротитрування (96-лунковий) і додають живильний бульйон, який містить спори грибів. Досліджувані планшети інкубують при 24 °C і пригнічення росту визначають фотометрично через 48 год.

Зазначені нижче сполуки при концентрації, яка дорівнює 20 част./млн, приводять до пригнічення *Fusarium culmorum*, яке становить не менш, ніж 80 %: 63 і 85.



ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



R¹ і R³ незалежно означають водень або необов'язково заміщений алкіл, феніл або 5- або 6-членний гетероарил, за умови, що вони обидва не означають водень;

R² означає необов'язково заміщений піридил, піримідил або тiazоліл;

R⁴ означає H;

R⁵ і R⁶ незалежно означають водень, ціаногрупу, галоген або необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксигрупу, алкоксикарбоніл, алкілтіогрупу або триалкілсиліл;

причому кожний необов'язковий замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, алкіл, галогеналкіл, алкеніл, галогеналкеніл, алкініл, галогеналкініл, гетероцикліл, арил, гетероарил, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, алкілтіогрупу, галогеналкілтіогрупу, ацил, алкоксикарбоніл і триалкілсиліл; або її сіль або N-оксид.

2. Сполука за п. 1, у якій принаймні один з R¹, R³, R⁵ і R⁶ не означає водень.

3. Сполука за п. 1, у якій R¹ і R³ незалежно означають необов'язково заміщений феніл або 5- або 6-членний гетероарил;

R² означає необов'язково заміщений піридил, піримідил або тiazоліл; і

R⁴, R⁵ і R⁶ означають водень.

4. Сполука за п. 3, у якій R¹ і R³ незалежно означають необов'язково заміщений феніл, тієніл, піридил або фурил;

R² означає необов'язково заміщений піридил або піримідиніл; і

R⁴, R⁵ і R⁶ означають водень.

5. Сполука за п. 4, у якій R¹ означає 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 2-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлор-4-метоксифеніл, 4-метокситрифторметилфеніл, 2-метил-4-хлорфеніл, 2-хлор-3-піридил, 2-тієніл, 3-тієніл або 5-хлор-2-тієніл.

6. Сполука за п. 4, у якій R³ означає 3-хлорфеніл.

7. Сполука за п. 4, у якій R² означає 3-піридил.

8. Сполука за п. 1, у якій R¹ означає водень або необов'язково заміщений алкіл і R³ означає необов'язково заміщений феніл або 5- або 6-членний гетероарил.

9. Композиція, призначена для боротьби із грибковою інфекцією, яка містить сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-8 і сільськогосподарсько прийнятний носій або розріджувач.

10. Композиція за п. 9, яка додатково містить принаймні один додатковий фунгіцид.

11. Спосіб попередження грибкової інфекції рослин і/або матеріалу для розмноження рослин і/або боротьби з нею, який включає нанесення на рослину або матеріал для розмноження рослин, або на місце її вирощання фунгіцидно ефективної кількості сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-8.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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