



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125364** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 333/38 (2006.01)
A01N 43/10 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2021 01928</p> <p>(22) Дата подання заявки: 07.10.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 24.02.2022</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10-2018-0119984</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08.10.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: KR</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 12.05.2021, Бюл.№ 19</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 23.02.2022, Бюл.№ 8</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/KR2019/013131, 07.10.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Рю Дже Ук (KR), Йом Хюн Сок (KR), Шін Мьон Су (KR), О Ін Йон (KR), Пак Кі-Джу (KR), Сон Мін-Йон (KR), Кім До-Хьон (KR), Лі Хан-Йон (KR), Джун Кьон-Джін (KR)</p> <p>(73) Володілець (володільці): КОРЕЯ РІСЬОРЧ ІНСТІТЮТ ОФ КЕМІКАЛ ТЕКНОЛОДЖІ, 141, Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34114, Republic of Korea (KR), ФАРМХАННОН КО., ЛТД, 24, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07320, Republic of Korea (KR)</p> <p>(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2004/0039043 A1, 26.04.2004 WO 2013/167550 A1, 14.11.2013 US 2005/0182120 A1, 18.08.2005 WO 2007/128756 A1, 15.11.2007 WO 2007/072999 A1, 28.06.2007</p>
--	---

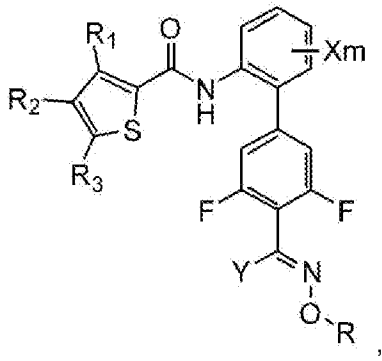
(54) ПОХІДНА ТІОФЕНКАРБОКСАМІДУ Й ЗАСІБ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ РОСЛИН, ЩО МІСТИТЬ ЇЇ

(57) Реферат:

У даному винаході передбачається сполука на основі тіофенкарбоксаміду наступної загальної формули (I), яка є новою фтор-заміщеною сполукою на основі біфенілкарбоксаміду, та передбачається сполука, застосовна як засіб для контролю захворювання сільськогосподарських та садових рослин, що проявляє відмінний ефект контролю за низької дози.

Загальна формула I:

UA 125364 C2



де кожен із R, R₁, R₂, R₃, X_m і Y є таким, як визначено в описі.

Область техніки

Дана заявка заявляє пріоритет згідно з корейською заявкою № 10-2018-0119984, поданою 8 жовтня 2018 року, та весь зміст розкритий в описі й графічних матеріалах заявки, включених в даний документ за допомогою посилання.

5 Даний винахід стосується фтор-заміщеної похідної сполуки на основі тіофенбіфенілкарбоксаміду, її солі, її структурного ізомеру й засобу для контролю захворювання сільськогосподарських та садових рослин, що містить його як активний інгредієнт.

Передумови створення винаходу

10 На сьогоднішній день вже відомо, що багато сполук на основі карбоксаміду володіють ефектами контролю щодо мікроорганізмів (наприклад, WO2002/008197 A1, WO 2004/054982 A1, WO 2013/167550 A1 й WO 2017/042142 A1). Активність таких речовин в контексті контролю є хорошою, але часто не задовільною.

Розкриття

Технічна проблема

15 Засоби для контролю захворювання рослин, призначені для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин, розкриті в загальноприйнятій технології, вказаній у вищезгаданому прикладі, не демонструють практичний рівень активності в контексті контролю, відповідно все ще необхідне додаткове вивчення. Зокрема, їх активність в контексті контролю справжньої борошнистої роси обмежена. Крім того, для сучасних засобів для захисту сільськогосподарських культур значною мірою необхідні екологічно безпечні сполуки, й, таким

20 чином, засоби для контролю захворювання рослин, призначені для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин, які проявляють високу активність в низьких дозах, є все більш необхідними.

Технічне рішення

25 В результаті ретельного вивчення, проведеного авторами даного винаходу для вирішення вищевказаних проблем, було виявлено, тим самим здійснюючи даний винахід, що фторзаміщені похідні сполуки на основі тіофенбіфенілкарбоксаміду, їх структурні ізомери й солі, представлені загальною формулою (I) за даним винаходом, мають широкий спектр дії як фунгіциди проти справжньої борошнистої роси навіть за низької дози додатково до продемонстрованого відмінного ефекту контролю як засобу для контролю захворювання

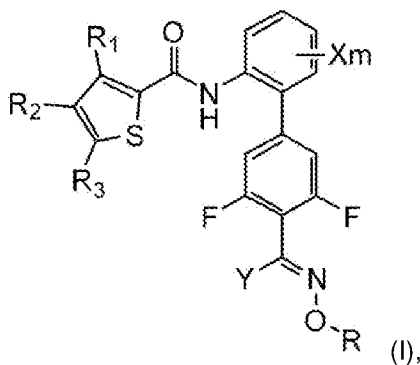
30 рослин, призначеного для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин. Іншими словами, даний винахід стосується фтор-заміщеної сполуки на основі тіофенбіфенілкарбоксаміду або її солі, представленими наступною <загальною формулою 1>, способу їх одержання й засобу для контролю захворювання рослин, призначеного для

35 використання щодо сільськогосподарських та садових рослин, що містить їх.

Даний винахід стосується

1) фтор-заміщеної похідної біфенілкарбоксаміду або її структурного ізомеру або її солі, представленим наступною загальною формулою:

2)



у вищевказаній формулі

Y являє собою атом водню або (C₁-C₄)алкіл;

X являє собою атом галогену або (C₁-C₄)алкіл;

45 m являє собою ціле число від 0 до 2;

R являє собою атом водню, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкіл, який може бути заміщений 1-5 атомами галогену, (C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений (C₃-C₆)циклоалкілом, (C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений фенілом або піридином, феніл(C₁-C₃)алкіл (який може бути заміщений атомом галогену), феніл(C₁-C₃)алкіл, який може бути

заміщений (C₁-C₄)алкілом, або феніл(C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений (C₁-C₄)алкокси;

R₁ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкіл, заміщений 1-3 атомами галогену, й кожен з R₂ й R₃ незалежно являє собою водень, (C₁-C₄)алкіл або галоген;

2) у вказаному пункті 1)

5 Y являє собою атом водню; m дорівнює 0; R являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкіл, який може бути заміщений 1-5 атомами галогену, (C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений (C₃-C₆)циклоалкілом, (C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений фенілом або піридином, феніл(C₁-C₃)алкіл (який може бути заміщений атомом галогену), феніл(C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений (C₁-C₄)алкілом, або феніл(C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений (C₁-C₄)алкокси; R₁ являє собою (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкіл, заміщений 1-3 атомами галогену; i R₂ й R₃ являють собою атом водню;

3) у вказаному пункті 1)

15 Y являє собою атом водню, m дорівнює 0, R являє собою (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₄)алкіл, який може бути заміщений 1-3 атомами галогену; R₁ являє собою метил і R₂ й R₃ являють собою атом водню;

4) структурного ізомеру речовини, вказаної в пункті 2);

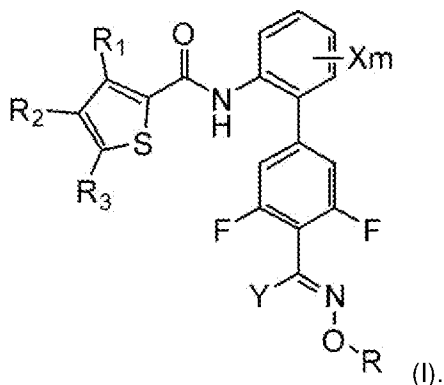
5) засобу для контролю захворювання рослин, призначеного для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин, що характеризується тим, що він містить сполуку, описану в вказаних пунктах 1)-4), як активний інгредієнт; або

20 6) способу контролю захворювання рослини, який характеризується тим, що засіб із вказаного пункту 5) застосовують щодо рослини або ґрунту.

Конкретні деталі для здійснення даного винаходу

Відповідно до даного винаходу був виявлений новий фтор-заміщений тіофенбіфенілкарбоксамід наступної загальної формули (I):

25



У вищевказаній формулі визначення загальної формули (I) за даним винаходом є наступним.

30 "Атом галогену" включає атом фтору, атом хлору, атом брому й атом йоду.

Приклад "(C₁-C₆)алкілу, який може бути заміщений атомами галогену" включає алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, "нормальний" пропіл, ізопропіл, "нормальний" бутіл, ізобутіл, вторинний бутіл, третинний бутіл, "нормальний" пентил, неопентил й "нормальний" гексил; й алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-6 атомів вуглецю, заміщених одним або більше атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними, наприклад, включені фторметил, дифторметил, трифторметил, перфторетил, хлорметил, бромметил, 1-бромметил, 2,3-дибромпропіл тощо.

40 Приклад "(C₂-C₆)алкенілу" включає алкенільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 2-6 атомів вуглецю, наприклад, вініл, аліл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 2-метил-2-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, пентеніл й 1-гексеніл.

Приклад "(C₂-C₆)алкінілу" включає алкінілну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 2-6 атомів вуглецю, наприклад, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 3-метил-1-пропініл, 2-метил-3-пропініл, пентиніл й 1-гексиніл.

45 Приклад "(C₁-C₄)алкокси" включає алкоксигрупу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-3 атома вуглецю, наприклад метокси, етокси, "нормальний" пропокси, ізопропокси, "нормальний" бутокси й ізобутокси.

Як солі похідної тіофенбіфенілкарбоксаміду, представленої загальною формулою (I) за даним винаходом, можна привести, наприклад, солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорид,

сульфат, нітрат, фосфат; солі органічних кислот, такі як ацетат, фумарат, малеат, оксалат, метансульфонат, бензолсульфонат й паратолуолсульфонат; й солі з неорганічними або органічними іонами, такими як іони літію, іони натрію, іони калію, іони кальцію й триметиламоній.

5 Структурні ізомери похідної тіофенбіфенілкарбоксаміду, представлені загальною формулою (I) за даним винаходом, можуть знаходитися в (E)-формі й (Z)-формі.

У сполуці, представленій загальною формулою (I) за даним винаходом, переважно X являє собою атом хлору, атом бромю, метил, фторметил, дифторметил або трифторметил. Більш переважно X являє собою групу, що являє собою атом фтору.

10 Переважно Y являє собою атом водню, атом галогену або метил. Більш переважно Y являє собою атом водню.

Переважно R являє собою метил, етил, пропіл, пропілен, бутил, трет-бутил, фенілметил, 4-хлорфенілметил, 4-фторфенілметил, фторметил, трифторметил, трифторетил або хлоретил. Більш переважно R являє собою метил або трифторетил.

15 Більш переважні приклади <формули 1> є наступними:

(E)-N-(3',5'-дифтор-4'-((метоксиіміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід,

(E)-N-(4'-((етоксиіміно)метил)-3',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід,

(E)-N-(3',5'-дифтор-4'-((ізопропоксиіміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід,

20 (E)-N-(4'-((трет-бутоксиіміно)метил)-3',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід,

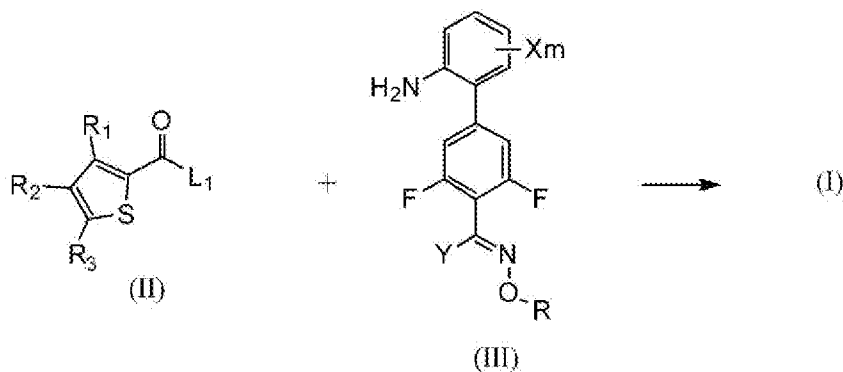
(E)-N-(4'-(((арилокси)іміно)метил)-3',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід,

25 (E)-N-(3',5'-дифтор-4'-(((2,2,2-трифторетокси)іміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід й

(E)-N-(4'-(((бензилокси)іміно)метил)-3',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід.

Сполука за даним винаходом, наприклад, одержана відповідно до наступних способів одержання 1 й 2, але одержання не обмежено ними.

30 Спосіб одержання 1



35 (Де R, R₁, R₂, R₃, X_m й Y є такими, як визначено у вищевказаній формулі, й L₁ являє собою групу, що відходить, таку як група, що являє собою атом хлору, атом бромю або алкоксигрупу).

40 Фтор-заміщені похідні тіофенбіфенілкарбоксаміду, представлені загальною формулою (I), можуть бути одержані шляхом здійснення реакції між похідною тіофенкарбоновою кислоти, представленою загальною формулою (II), й похідною 2-амінобіфеніла, представленою загальною формулою (III), в присутності основи в інертному розчиннику. Температура реакції в даній реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -20 °С до 120 °С, й час реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 години до 48 годин. Кількість молів застосовуваної похідної 2-амінобіфеніла, представленої загальною формулою (III), зазвичай більша на значення, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 до 4, у порівнянні з кількістю молів похідної кислоти А, представленої загальною формулою (II).

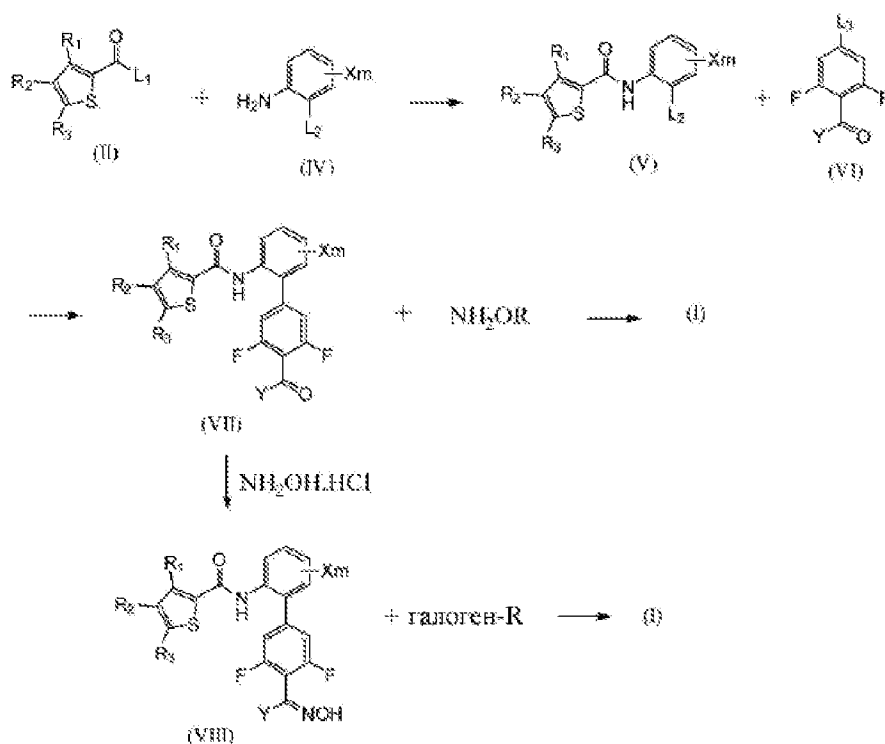
45 Приклади основи включають неорганічні основи, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію й гідрокарбонат калію; ацетати, такі як ацетат натрію й ацетат калію; алкоголяти лужних металів, такі як трет-бутоксид калію, метоксид натрію й етоксид натрію; третинні аміни, такі як триетиламін, діізопропілетиламін й 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен; азотовмісні ароматичні сполуки, такі як піридин й

диметиламінопіридин; тощо. Кількість молів застосовуваної основи зазвичай більша на значення, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 до 5, у порівнянні з кількістю молів похідної кислоти А, представлені загальною формулою (II). Як інертний розчинник може застосовуватися розчинник, який значною мірою не пригнічує протікання реакції, і його приклади

5 включають спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, бутанол і 2-пропанол; етери з прямим ланцюгом або циклічні етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран й діоксан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол й ксилол; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ й тетрахлорметан; галогеновані ароматичні вуглеводні, такі як хлорбензол й дихлорбензол; нітрили, такі як ацетонітрил; естери, такі як етилацетат; й полярні розчинники,

10 такі як N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1,3-диметил-2-імідазолідинон, вода й оцтова кислота. Такі інертні розчинники можуть застосовуватися окремо або в комбінації з двох або більше.

Спосіб одержання 2



15

(Де R, R₁, R₂, R₃, X_m, Y й L₁ є такими, як визначено у вищевказаній формулі, L₂ являє собою групу, що відходить, таку як група, що являє собою атом хлору, атом бромову й атом йоду, й L₃ являє собою групу В(ОН)₂ або групу В(ОG₂)₂ (де G₂ може бути таким самим або відмінним й являє собою (C₁-C₁₀)алкіл, або два G₂ можуть бути зв'язані на кінці з утворенням СН₂СН₂ або С(СН₃)₂(СН₃)₂).

20

Сполука загальної формули (V) може бути одержана за допомогою способу, що стосується сполуки (I), <способу одержання 1>.

Фтор-заміщені похідні тіофенкарбоксаміду за даним винаходом, представлені загальною формулою (VII), можуть бути одержані шляхом здійснення реакції похідної тіофенкарбоксаміду, представленої загальною формулою (V), зі сполукою, представленою загальною формулою (VI), в інертному розчиннику в присутності каталізатора й основи. В даній реакції температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно 20 °С до 150 °С, й час реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 години до 48 годин. Кількість молів застосовуваної сполуки, представленої загальною формулою (V), зазвичай більша на значення, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,8 до 5, у порівнянні з кількістю молів похідної кислоти А, представлені загальною формулою (IV). Як каталізатор можуть бути використані, наприклад, паладієві каталізатори, такі як паладій(II)ацетат, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), комплекс [1,1'-

30

35 біс(дифенілфосфін)ферроцен]дихлорпаладій(II)дихлорметан й дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II). Кількість молів застосовуваного каталізатору більша на значення, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до 0,2, у порівнянні з кількістю молів

сполуки, представленої загальною формулою (V). Приклади основи включають неорганічні основи, такі як фосфат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, гідрокарбонат натрію й гідрокарбонат калію; й ацетати, такі як ацетат натрію й ацетат калію. Кількість молів застосовуваної основи зазвичай більше на значення, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 до 10, у порівнянні з кількістю молів похідної кислоти А, представленої загальною формулою (IV).

Крім того, необхідна сполука загальної формули (I) може бути одержана шляхом здійснення реакції сполуки загальної формули (VII) зі сполукою NH_2OR . При цьому температура реакції в даній реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -20°C до 100°C , й період часу, за який зазвичай проводять реакцію, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 години до 24 годин. Кількість молів застосовуваної сполуки NH_2OR зазвичай більша на значення, що знаходиться в діапазоні від приблизно 1,0 до 5, у порівнянні з кількістю молів похідної сполуки загальної формули (VI). Приклади основи включають неорганічні основи, такі як фосфат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, гідрокарбонат натрію й гідрокарбонат калію; й ацетати, такі як ацетат натрію й ацетат калію. Кількість молів застосовуваної основи зазвичай більше на значення, що знаходиться в діапазоні від приблизно 1,0 до 10, у порівнянні з кількістю молів сполуки загальної формули (VI).

Сполука загальної формули (VIII) може бути одержана шляхом здійснення реакції сполуки загальної формули (VII) з гідрохлоридом HN_2OH . При цьому гідрохлорид HN_2OH може бути одержаний за допомогою реакції тривалістю протягом 0,5-24 годин за температури від -20°C до 50°C із застосуванням кількості еквівалентів на основі сполуки формули (VII) в діапазоні 1,0-4. Сполука (I) може бути одержана шляхом застосування L2-R, що має придатний L2 зі сполуки загальної формули (VIII), за допомогою способу, що являє собою <спосіб одержання 1>.

За необхідності дана реакція може бути проведена в присутності каталізатора фазового переносу (наприклад, солей четвертинного амонію, таких як бромід тетрабутиламонію й бромід бензилтриетиламонію тощо). Як інертний розчинник може застосовуватися розчинник, який значною мірою не пригнічує протікання реакції, і його приклади включають спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, бутанол й 2-пропанол; етери з прямим ланцюгом або циклічні етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран й діоксан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол й ксилол; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ й тетрахлорметан; галогеновані ароматичні вуглеводні, такі як хлорбензол й дихлорбензол; нітрили, такі як ацетонітрил; естери, такі як етилацетат; й полярні розчинники, такі як N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1,3-диметил-2-імідазолідинон, вода й оцтова кислота. Такі інертні розчинники можуть застосовуватися окремо або можуть застосовуватися шляхом змішування двох або більше типів.

Після завершення реакції сполука, що становить інтерес, може бути одержана за допомогою загальноприйнятого способу, який може забезпечити його відділення від реакційної системи. В цілому, вказана сполука може бути очищена шляхом осадження й фільтрації реакційної суміші у придатному розчиннику, й за необхідності вказана сполука може бути одержана за допомогою способу очищення, такого як перекристалізація, колонкова хроматографія тощо. В контексті сполуки, яка повинна бути одержана, можуть бути одержані структурні ізомери, що мають різні точки плавлення. Вони всі включені в об'єм даного винаходу.

Ілюстративні приклади й дані ЯМР щодо фтор-заміщеної похідної карбоксаміду, представленої загальною формулою (I) за даним винаходом, одержані цим шляхом, проілюстровані в таблиці 1, але даний винахід не обмежений ними.

В таблиці 1 нижче "Me" означає метильну групу, "Et" означає етильну групу, "Pr" означає пропильну групу, "Bu" означає бутильну групу, "Ph" означає фенільну групу, "n-" означає "нормальну" структуру сполуки, й "i-" означає ізо, й "t-" означає третинну структуру сполуки.

Сполука відповідно до даного винаходу має сильно виражену фунгіцидну активність й, таким чином, може використовуватися для позбавлення від грибів й бактерій з метою контролю захворювання рослин серед сільськогосподарських та садових рослин.

В способі контролю захворювань рослин можливе застосування сполуки за даним винаходом щодо частин рослин, що знаходяться над землею, стебел для розмноження, й насіння, й ґрунту в необхідній концентрації.

Активна сполука відповідно до даного винаходу являє собою засіб для контролю захворювань рослин, призначений для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин, зокрема, можливий контроль захворювань рослин рису, фруктових дерев, овочів й інших сільськогосподарських культур й квітів.

Коли сполуку за даним винаходом застосовують як активний інгредієнт засобу для контролю захворювання рослин, її можна застосовувати як таку, без додавання інших інгредієнтів, але в

цілому є переважним її застосування у вигляді агрохімічного складу, що має форму, придатну для застосування відповідно до загальноприйнятого способу одержання пестицидів.

Сполуку відповідно до даного винаходу можна застосовувати не тільки для контролю захворювань рослин, але також для захисту матеріалів технічного призначення від зараження й руйнування небажаними мікроорганізмами. Наприклад, матеріалами технічного призначення, призначеними для захисту за допомогою активної сполуки відповідно до даного винаходу від зміни або руйнування мікроорганізмами, можуть бути зв'язувальний матеріал, папір, фанера, тканина, шкіра, дерево, фарбове покриття, пластикові вироби, змащувально-охолоджувальні рідини або будь-який інший матеріал, який може бути пошкоджений або зруйнований мікроорганізмами.

Активна сполука може бути складена, залежно від її конкретних фізичних й/або хімічних властивостей, у вигляді розчину, емульсії, суспензії, порошку, піни, пасти, гранул, аерозолу й загальноприйнятих складів, таких як полімери й надтонкі капсули, в композиції для покриття насіння й для застосування в ULV-теплопоглиначі й ULV-нагрівальному приладі.

Такі складі одержані відомими способами, наприклад, необов'язково із застосуванням поверхнево-активних речовин, тобто емульгаторів й/або диспергувальних засобів й/або піноутворювальних засобів, для змішування активних сполук з носіями, тобто рідкими розчинниками, зрідженими газами, що знаходяться під тиском, й/або твердими носіями.

Якщо як носій застосовують воду, органічний розчинник можна також застосовувати як співрозчинник.

В цілому складі містять від 0,1 до 95 % за вагою, переважно від 0,5 до 90 % за вагою активної сполуки.

Активну сполуку відповідно до даного винаходу можна застосовувати або саму по собі, або в комбінації з відомими фунгіцидами, бактерицидами, акарицидами, нематоцидами або інсектицидами, наприклад для розширення спектра фунгіцидної активності або для запобігання формування стійкості. У багатьох випадках спостерігають синергічний ефект, тобто активність суміші перевершує активність окремих інгредієнтів.

Активну сполуку можна застосовувати як таку, у формі її складу або в формі, одержаній з нього, такий як готові до використання розчини, суспензії, змочувальні порошки, пасти, розчинні порошки, порошки й гранули. Їх застосовують за допомогою загальноприйнятих способів, наприклад, зрошення, розпилення, розбрикування, розсіяння, запилювання, спінювання, обприскування й тощо. Крім того, активну сполуку можна застосовувати за допомогою способу з мікрооб'ємним нанесенням, або препарат на основі активної сполуки або саму активну сполуку можна вводити в ґрунт. Також можна обробляти насіння рослин.

За необхідності можна додавати інші протимікробні активні сполуки, фунгіциди, бактерициди, гербіциди, пестициди або інші активні сполуки для розширення спектру активності або одержання конкретних ефектів, таких як додатковий захист від комах. Є можливим збільшення активності й спектру активності активних сполук, що застосовуються відповідно до даного винаходу, або композицій, концентратів або складів, які найбільш часто зустрічаються, які можна одержати з них. Такі суміші можуть мати більш широкий спектр активності, ніж сполуки відповідно до даного винаходу.

Корисні ефекти

В даному винаході передбачається сполука, що демонструє відмінну активність у порівнянні зі сполуками з попереднього рівня техніки, й, зокрема, має широкий спектр контролю за низької дози як засіб для контролю захворювання рослин, призначений для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин.

Здійснення винаходу

Далі даний винахід більш конкретно описаний з посиланням на приклади й експериментальні приклади, але даний винахід не обмежений ними, якщо він не виходить за рамки основного змісту винаходу.

Приклад одержання

Приклад 1

Синтез N-(3',5'-дифтор-4'-((метоксиіміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду (сполука 1)

До розчину N-(3',5'-дифтор-4'-форміл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду (2,30 г, 6,42 ммоль) в 15 мл етанолу послідовно додавали гідрохлоридметилгідроксамід (1,33 г, 2,5 екв.) й тригідрат ацетату натрію (2,21 г, 2,5 екв.) за кімнатної температури й перемішували протягом 2 годин. Після того, як завершення реакції підтверджували за допомогою TLC, органічний шар відокремлювали із застосуванням етилацетату (100 мл) й 20 мл води. Органічний шар висушували над сульфатом магнію й концентрували. Одержану білу тверду

речовину перекристалізували із застосуванням етилового етеру з одержанням 2,01 г білої твердої речовини (вихід 81 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,42 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,86 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,36 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,3Гц, 1H)

5 Приклад 1-1

Синтез N-(3',5'-дифтор-4'-форміл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду

До розчину N-(2-бромфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду (10,2 г, 34,6 ммоль) в 100 мл диметилформаміду додавали 25 мл дистильованої води з наступним послідовним додаванням 3,5-дифтор-4-форміл-фенілборонової кислоти (10,9 г, 1,7 екв.), ацетату паладія(II) (388 мг, 0,05 екв.) й трьохосновного тригідрату фосфату калію (9,0 г, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували за 85 °С протягом 2 годин в умовах атмосфери азоту. Після того, як завершення реакції підтверджували шляхом TLC, до реакційної суміші додавали етилацетат (1000 мл) й насичений сольовий розчин (100 мл) для розділення шарів з наступною фільтрацією через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом (200 мл) й органічний шар промивали насиченим водним розчином Na_2CO_3 (30 мл x 2) й насиченим сольовим розчином (50 мл x 2). Органічний шар висушували над сульфатом магнію й концентрували. Одержаний концентрат перекристалізували із застосуванням етилового етеру з одержанням 10,9 г вищевказаної твердої речовини (88 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,45 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,25 (s, 3H), 7,47 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 10,37 (s, 1H)

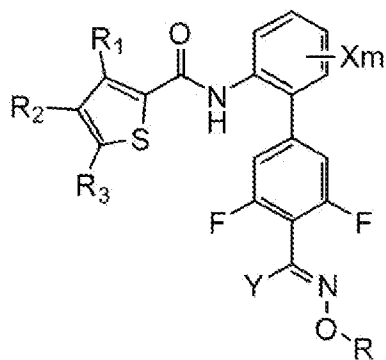
20 Приклад 1-2

Синтез N-(2-бромфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду

До розчину 2-броманілілу (50,0 г, 311,3 ммоль) й піридину (25 мл, 1,0 екв.) в тетрагідрофурані (300 мл) повільно додавали 3-метил-2-тіенілхлорид (50,0 г, 1,0 екв.) за 0 °С. Через 30 хвилин суміш перемішували протягом додаткових 3 годин за кімнатної температури.

25 До реакційної суміші додавали етилацетат (100 мл) та воду (40 мл) для відділення органічного шару, й органічний шар послідовно промивали водним розчином 1,0 М HCl (30 мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (30 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічні шари збирали, висушували над сульфатом магнію та концентрували. Одержаний концентрат перекристалізували із застосуванням етилового етеру з одержанням 79,8 г вищевказаної білої твердої речовини (вихід 86 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,65 (s, 3H), 7,0 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,17 (brs, 1H), 8,5 (d, 1H)



35 В таблиці 1 показані дані по ЯМР для сполук.

Таблиця 1

№ сполуки	R1	R2, R3	Y	Xm	R	^1H ЯМР (300 МГц, розчинник)
1	Me	H	H	-	Me	(CDCl_3) δ 2,42 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,86 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,36 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,3 Гц, 1H)
2	Me	H	H	-	t-Bu	(CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 2,41 (s, 3H), 6,88 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,43 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,3 Гц, 1H)
3	Me	H	H	-	Et	(CDCl_3) δ 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,31 (q,

Таблиця 1

№ сполуки	R1	R2, R3	Y	Xm	R	¹ H ЯМР (300 МГц, розчинник)
						J=7,1 Гц, 2H), 6,89 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (m, 3H). 7,44 (t, J=9,0, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,2 Гц, 1H)
4	Me	H	H	-	i-Pr	(CDCl ₃) δ 1,33 (d, J=6,2 Гц, 6H), 2,42 (s, 3H), 4,54 (m, 1H), 6,89 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,26 (m, 3H). 7,44 (t, J=6,0, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,3 Гц, 1H)
5	Me	H	H	-	бензил	(CDCl ₃) δ 2,42 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,89 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,35 (m, 9H), 7,53 (br, 1H), 8,36 (m, 2H)
6	Me	H	H	-	4-F-бензил	(CDCl ₃) δ 2,42 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,89 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,06 (m, 5H), 7,26 (m, 3H), 7,44 (m, 3H), 7,52 (br, 1H), 8,34 (m, 2H)
7	Me	H	H	-	4-Cl-бензил	(CDCl ₃) δ 2,42 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,89 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,3 Гц, 1H)
8	Me	H	H	-	4-OCH ₃ -бензил	(CDCl ₃) δ 2,42 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 7,53 (br, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,3 Гц, 1H)
9	Me	H	H	-	CH ₂ CF ₃	(CDCl ₃) δ 2,43 (s, 3H), 4,60 (q, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,27 (m, 3H). 7,46 (m, 2H), 8,32 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H)
10	Me	H	H	-	CH ₂ CH ₂ Cl	(CDCl ₃) δ 2,43 (s, 3H), 3,82 (t, J=5,9 Гц, 2H), 4,46 (t, J=5,8 Гц, 2H), 6,90 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,27 (m, 3H). 7,46 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,35 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H)
11	Me	H	H	-	аліл	(CDCl ₃) δ 2,43 (s, 3H), 4,74 (d, 2H), 5,3 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 6,90 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,27 (m, 3H). 7,46 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,35 (d, 2H)
12	Me	H	H	4-F	Me	(CDCl ₃) δ 2,43 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,90 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,03 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,30 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,41 (br, 1H), 8,25 (m, 2H)
13	Me	H	H	4-F	t-Bu	(CDCl ₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 6,90 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,00 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,30 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,43 (br, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,23 (m, 1H)
14	Me	H	H	4-F	CH ₂ CF ₃	(CDCl ₃) δ 2,43 (s, 3H), 4,59 (q, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,7 Гц, 2H). 7,16 (td, J=6,0, 3,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,21 (dd, J=9,1, 5,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H)
15	Me	H	H	4-F	CH ₂ CH ₂ Cl	(CDCl ₃) δ 2,43 (s, 3H), 3,81 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,46 (t, J=5,8 Гц, 2H), 6,90 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,03 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,30 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,41 (br, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,35 (s, 1H)

Далі описані приклади з аналізу біоактивності.

Експериментальний приклад 1

Тест ефектів контролю щодо буррої іржі пшениці

- 5 Попередньо визначену кількість сполуки за даним винаходом, що відповідає тестовій концентрації, розчиняли у 10 % ацетоні й потім розпиляли на листя однолистої пшениці (вид: Ваегjoong), вирощеної в круглому горщику (6×7 см, діаметр x висота). Через один день після застосування рослини пшениці інокулювали шляхом розпилення суспензії спор, яку готували за допомогою спор, одержаних з листя пшениці, зараженої патогеном буррої іржі пшениці (*Puccinia recondita*). Після періоду інокуляції, що становив 1 день за 20°C в умовах вологого середовища,
- 10

рослини тримали в камері протягом 14 днів за постійних температури й вологості в умовах постійного освітлення. Через 15 днів обробки сполукою частоту виникнення захворювання оцінювали відповідно до наступного рівняння (1), й контрольне значення визначали відповідно до наступних критеріїв.

5 (Рівняння 1)

Контрольне значення (%) = $(1 - X/Y) \times 100$,

де

X: коефіцієнт площі ураженого захворюванням листя оброблених рослин

Y: коефіцієнт площі ураженого захворюванням листя необроблених рослин

10 Критерії

0: контрольне значення, що становить менше 9 %

1: контрольне значення, що становить 10-29 %

2: контрольне значення, що становить 30-49 %

3: контрольне значення, що становить 50-69 %

15 4: контрольне значення, що становить 70-89 %

5: контрольне значення, що становить 90-100 %

В результаті вищевказаного тесту сполуки за даним винаходом проявляли відмінні ефекти контролю щодо концентрації активного інгредієнту, що становить 200 ppm, та кількості розпилюваної дози, що становить 30 мл, та зокрема сполуки № 1, 4 та 9 проявляли високу активність, що відповідає критерію 5.

20

Експериментальний приклад 2

Тест ефектів контролю щодо ризоктоніозу рису

Попередньо визначену кількість сполуки за даним винаходом, що відповідає тестовій концентрації, розчиняли в 10 % ацетоні й потім розпиляли на листя рослини рису з 5 листками (вид: Chucheongbyeo), вирощеної в круглому горщику (6×7 см, діаметр x висота). Через один день після застосування рослини рису інокулювали шляхом розпилення міцеліальної суспензії культури патогену ризоктоніозу рису (*Rhizoctonia solani*), одержаної шляхом культивування в культуральному середовищі з рисових висівок, й інкубували для індукування розвитку захворювання протягом 5 днів в умовах вологого середовища за 30 °C. Через 5 днів обробки сполукою частоту виникнення захворювання оцінювали відповідно до рівняння (1) експериментального прикладу 1, та контрольне значення визначали відповідно до критеріїв експериментального прикладу 1.

25

30

В результаті вищевказаного тесту сполука за даним винаходом проявила відмінний ефект контролю за концентрації активного інгредієнту, що становить 200 ppm, та кількості розпилювальної дози, що становить 30 мл, та зокрема сполука № 1 проявляла високу активність, що відповідає критерію 5 у рівнянні 1 вище.

35

Експериментальний приклад 3

Тест ефектів контролю щодо справжньої борошністої роси огірка

Попередньо визначену кількість сполуки за даним винаходом, що відповідає тестовій концентрації, розчиняли у 10 % ацетоні й потім розпиляли на листя однолистоного огірка (вид: Baekdadagi), вирощеного в круглому горщику (6×7 см, діаметр x висота). Через один день після застосування рослини огірка інокулювали шляхом розпилення суспензії спор, яку готували за допомогою спор, одержаних з листя огірка, зараженого патогеном справжньої борошністої роси огірка (*Sphaerotheca fusca*). Після періоду інкубації, що становив 1 день за 20 °C в умовах вологого середовища, рослини тримали в камері протягом 12 днів за постійних температури й вологості в умовах постійного освітлення. Через 13 днів обробки сполукою частоту виникнення захворювання оцінювали відповідно до рівняння (1) експериментального прикладу 1, та контрольне значення визначали відповідно до критеріїв експериментального прикладу 1.

40

45

В результаті вищевказаного тесту сполука за даним винаходом проявляє відмінний ефект контролю за концентрації активного інгредієнту, що становить 200 ppm, та кількості розпилювальної дози, що становить 30 мл, й зокрема сполуки № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 та 14 продемонстрували високу активність, що відповідає критерію 5 у рівнянні 1 вище.

50

Експериментальний приклад 4

Тест ефектів контролю щодо захворювання огірка, що являє собою склеротиніоз

Попередньо визначену кількість сполуки за даним винаходом, що відповідає тестовій концентрації, розчиняли в 10 % ацетоні й потім розпилювали на листя однолистоного огірка (сорт: Baekdadagi), вирощеного в круглому горщику (6×7 см, діаметр x висота). Через один день після застосування рослини огірка інокулювали шляхом розпилення міцеліальної суспензії рідкої культури патогену склеротиніозу огірка (*Sclerotinia sclerotiorum*), й інкубували протягом 4 днів за постійного освітлення та в умовах високої вологості за 25 °C для індукування розвитку

55

60

захворювання. Через чотири дні після обробки сполукою частоту виникнення захворювання оцінювали відповідно до рівняння (1) експериментального прикладу 1, й контрольне значення визначали відповідно до критеріїв експериментального прикладу 1.

В результаті вищевказаного тесту сполука за даним винаходом проявила відмінний ефект контролю за концентрації активного інгредієнту, що становить 200 ppm, та кількості розпилювальної дози, що становить 30 мл, та зокрема сполука № 1 проявляла високу активність, що відповідає критерію 5 у рівнянні 1 вище.

Експериментальний приклад 5

Сполуку № 1 й наступні чотири сполуки як контрольні сполуки для порівняння оцінювали щодо контролю справжньої борошнистої роси огірка, як описано в експериментальному прикладі 3.

Порівняльна сполука А: 3-(дифторметил)-N-(4'-((метоксиіміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбоксамід (сполука I-11 з WO 2002/008197 A1).

Порівняльна сполука В: N-(4'-((метоксиіміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід (сполука I-47 з WO 2002/008197 A1).

Порівняльна сполука С: 3-(дифторметил)-N-(3'-фтор-4'-((метоксиіміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбоксамід (сполука I-114 з WO 2002/008197 A1).

Порівняльна сполука D: 5-хлор-N-(3',5'-дифтор-4'-((метоксиіміно)метил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-карбоксамід (сполука 23 з WO 2013/167550 A1).

Таблиця 2

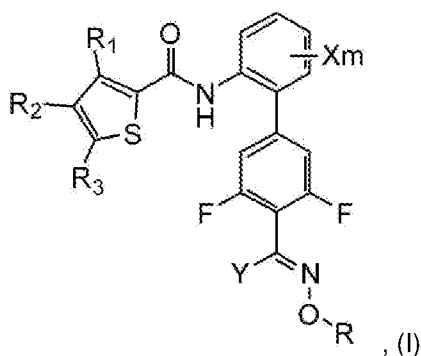
Концентрація під час обробки	Активність сполуки 1	Активність порівняльної сполуки			
		A	B	C	D
10 ppm	5	0	1	0	1

Промислова застосовність

Сполука за даним винаходом є застосовною як засіб для контролю захворювання рослин, призначений для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин, який має широкий спектр контролю за низької кількості засобу для обробки щодо захворювань сільськогосподарських та садових рослин, та проявляє відмінний ефект контролю.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука на основі дифторбіфенілтіофенкарбоксаміду, представлена наступною загальною формулою (I):



у вищевказаній формулі

Y являє собою атом водню або (C₁-C₄)алкіл;

X являє собою атом галогену або (C₁-C₄)алкіл;

m являє собою ціле число від 0 до 2;

R являє собою атом водню, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкіл, який може бути заміщений 1-5 атомами галогену, (C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений (C₃-C₆)циклоалкілом, (C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений фенілом або піридином, феніл(C₁-C₃)алкіл (який може бути заміщений атомом галогену), феніл(C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений (C₁-C₄)алкілом, або феніл(C₁-C₃)алкіл, який може бути заміщений (C₁-C₄)алкокси;

R₁ являє собою галоген, (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкіл, заміщений 1-3 атомами галогену, та

кожний з R_2 й R_3 незалежно являє собою водень, (C_1-C_4) алкіл або галоген.

2. Сполука за п. 1, де Y являє собою атом водню, та m дорівнює 0.

5 3. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де Y являє собою атом водню; m дорівнює 0; R являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкіл, який може бути заміщений 1-5 атомами галогену, (C_1-C_3) алкіл, який може бути заміщений (C_3-C_6) циклоалкілом, (C_1-C_3) алкіл, який може бути заміщений фенілом або піридином, феніл (C_1-C_3) алкіл (який може бути заміщений атомом галогену), феніл (C_1-C_3) алкіл, який може бути заміщений (C_1-C_4) алкілом, або феніл (C_1-C_3) алкіл, який може бути заміщений (C_1-C_4) алкокси; R_1 являє собою (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) алкіл, заміщений 1-3 атомами галогену; і R_2 й R_3 являють собою атом водню.

10 4. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де Y являє собою атом водню, m дорівнює 0, R являє собою (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_4) алкіл, який може бути заміщений 1-3 атомами галогену; R_1 являє собою метил і R_2 й R_3 являють собою атом водню.

15 5. Засіб для контролю захворювання рослин, призначений для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин, що містить як активний інгредієнт сполуку загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-4, її похідну або її сіль.

6. Спосіб контролю захворювання рослин, який передбачає застосування щодо рослини, що становить інтерес, або ґрунту ефективної кількості сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-4, її похідної або її солі.

20 7. Застосування сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-4, її похідної або її солі для одержання засобу для контролю захворювання рослин, призначеного для використання щодо сільськогосподарських та садових рослин.