

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **120837** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C07D 231/38 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01P 3/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 12219	(72) Винахідник(и):	Оберхользер Меттью Річард (US)
(22) Дата подання заявки:	15.05.2014	(73) Власник(и):	Е. І. дю Пон де Немур енд Компані, Chestnut Run Plaza 974 Centre Road Wilmington, Delaware, 19805, the United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2020	(74) Представник:	Мамуня Олександр Сергійович, реєстр. №357
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/825,139	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013116251, A, 08.08.2013 WO 2012031061, A, 08.03.2012 BAVIN M. POLYMORPHISM IN PROCESS DEVELOPMENT// CHEMISTRY & INDUSTRY, 21.08.1989, vol. 21, pp. 527–529 CAIRA M. R. CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS// TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 01.01.1998, vol. 198, pp. 163- 208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.05.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.03.2016, Бюл.№ 5		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2020, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/038132, 15.05.2014		

(54) ТВЕРДІ ФОРМИ ФУНГІЦИДНИХ ПІРАЗОЛІВ**(57) Реферат:**

Розкрито тверді форми 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну (сполуки 1), також розкрито способи одержання твердих форм сполуки 1 та перетворення однієї твердої форми сполуки 1 на іншу. Розкрито композиції для захисту рослин або насінини рослини від захворювань, спричинених грибовими патогенами, що містять біологічно ефективну кількість твердої форми сполуки 1 та щонайменше один додатковий компонент, вибраний з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких носіїв.

UA 120837 C2

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід відноситься до твердих форм 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1Н-піразол-5-аміну, до їх одержання, композицій і способів застосування для захисту рослини або насіння рослини від захворювань, спричинених

грибковими патогенами.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Твердий стан хімічних сполук може бути аморфним (тобто в положеннях атомів відсутній дальній порядок) або кристалічним (тобто атоми розташовані згідно зі впорядкованою повторюваною структурою). Вираз "поліморф" відноситься до конкретної кристалічної форми (тобто структури кристалічної решітки) хімічної сполуки, яка може існувати більш ніж в одній кристалічній формі у твердому стані. Поліморфи можуть відрізнятися за такими хімічними та фізичними (тобто фізико-хімічними) властивостями, як форма кристала, густина, твердість, колір, хімічна стабільність, точка плавлення, гігроскопічність, здатність до суспендування, розчинність та швидкість розчинення, а також за такими біологічними властивостями, як

біологічна доступність, біологічна ефективність і токсичність. Залишається неможливим прогнозування таких фізико-хімічних властивостей, як точка плавлення або розчинність, для кристалічної форми, в якій може існувати хімічна сполука у твердому стані. Крім того, неможливим є навіть прогнозування того, чи може сполука у твердому стані перебувати в більш ніж одній кристалічній формі.

У публікації патенту РСТ WO 2012/031061 розкривають 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1Н-піразол-5-амін та способи його одержання, так само як і застосовність цієї сполуки для захисту рослини або насіння рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами. Також були розкриті нові тверді форми цієї сполуки, їх композиції та способи їх одержання та застосування.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Даний винахід відноситься до твердих форм 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1Н-піразол-5-аміну (сполуки 1). Конкретніше, даний винахід відноситься до поліморфу сполуки 1, позначеного як форма А, що характеризується порошковою дифракційною рентгенограмою в $\text{Cu(K}\alpha\text{)}$ за кімнатної температури, що має щонайменше рефлекси при кутах відбиття 2θ : 6,395, 12,668, 14,507, 14,99, 18,984, 22,23, 23,885, 24,919 і 26,34 градуса. Даний винахід також, зокрема, відноситься до поліморфу сполуки 1, позначеного як форма В, що характеризується порошковою дифракційною рентгенограмою в $\text{Cu(K}\alpha\text{)}$ за кімнатної температури, що має щонайменше рефлекси при кутах відбиття 2θ : 10,894, 15,361, 16,134, 17,718, 20,322, 24,285, 25,84, 27,54 і 29,449 градуса.

Даний винахід відноситься до способів перетворення однієї твердої форми сполуки 1 у поліморфну форму В. Конкретніше, даний винахід спрямовано на спосіб одержання поліморфу сполуки 1, позначеного як форма В, при цьому спосіб включає утворення зависі з розчинником однієї або декількох твердих форм сполуки 1, вибраних з групи форми А, аморфних форм та їх сумішей з формою В та підтримання зависі під час перетворення твердих форм сполуки 1 у поліморфну форму В.

Даний винахід також відноситься до способів одержання поліморфної форми В сполуки 1, що включають (А) приведення в контакт 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанону та 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу у присутності першого розчинника з утворенням реакційної суміші, що містить тіоамідну проміжну сполуку, (В) необов'язково виділення тіоамідної проміжної сполуки, (С) приведення в контакт тіоамідної проміжної сполуки з метилгідразинном у присутності другого розчинника з утворенням реакційної суміші, що містить сполуку 1, і (D) кристалізацію сполуки 1 у вигляді поліморфної форми В.

Даний винахід також відноситься до композиції для захисту рослини або насіння рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що містить (а) поліморфну форму В сполуки 1; і (b) щонайменше один додатковий компонент, вибраний з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких носіїв.

Даний винахід також відноситься до композиції для захисту рослини або насіння рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що містить (а) поліморфну форму В сполуки 1; і (b) щонайменше один інший нематодцид, інсектицид і/або фунгіцид.

Даний винахід також відноситься до способу захисту рослини або насіння рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що включає застосування до рослини, або насіння, або середовища, у якому знаходиться рослина або насіння, біологічно ефективної кількості сполуки 1, яка містить поліморфну форму В.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На фігурі 1А показані порошкові дифракційні рентгенограми в Cu(K α) за кімнатної температури для поліморфної форми А сполуки 1, які демонструють абсолютну інтенсивність рентгенівських променів в імпульсах, нанесену на графік залежно від рефлексів при кутах відбиття 2 θ у градусах. На фігурі 1В показано порошкові дифракційні рентгенограми в Cu(K α) за кімнатної температури для поліморфної форми В сполуки 1, які демонструють абсолютну інтенсивність рентгенівських променів в імпульсах, нанесену на графік залежно від рефлексів при кутах відбиття 2 θ у градусах.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Припускається, що застосовувані в даному документі вирази "містить", "який містить", "включає", "який включає", "має", "який має", "включає в себе", "який включає в себе", "який характеризується" або будь-які інші їх варіанти поширюються на невиключне включення, за умови, що будь-яке обмеження зазначене явним чином. Наприклад, композиція, суміш, процес або спосіб, що включають перелік елементів, необов'язково обмежені лише цими елементами, але можуть включати інші елементи, явним чином не включені до переліку або не властиві таким композиції, суміші, процесу або способу.

Перехідна фраза "який складається з" включає будь-який незазначений елемент, стадію або інгредієнт. У разі наявності в пункті формули винаходу така фраза не буде допускати включення в пункт формули винаходу матеріалів, які відрізняються від перелічених, за винятком домішок, зазвичай пов'язаних із ними. Якщо фраза "який складається з" з'являється у відмінній частині пункту формули винаходу, а не безпосередньо після обмежувальної частини, вона обмежує лише елемент, викладений у цій відмінній частині; при цьому інші елементи в цілому не виключаються з пункту формули винаходу.

Перехідна фраза "який по суті складається з" застосовується для позначення композиції або способу, що включають матеріали, стадії, ознаки, компоненти або елементи на додаток до тих, що розкриті буквально, за умови, що ці додаткові матеріали, стадії, ознаки, компоненти або елементи істотно не впливають на основну(основні) та нову(нові) характеристику(характеристики) заявленого винаходу. Вираз "який по суті складається з" займає серединне положення між "який містить" та "який складається з".

Якщо заявники визначили даний винахід або його частину необмежувальним виразом, таким як "який містить", буде легко зрозуміти, що (якщо не зазначене інше) даний опис слід тлумачити як такий, що також описує такий винахід із застосуванням виразів "який по суті складається з" або "який складається з".

До того ж, якщо прямо не зазначене протилежне, "або" стосується включального або, а не виключального або. Наприклад, умова А або В задовольняється будь-яким з наступного: А є істинним (або виконується) і В є помилковим (або не виконується), А є помилковим (або не виконується) і В є істинним (або виконується), і як А, так і В є істинними (або виконуються).

Також припускається, що одна елемент або компонента даного винаходу є необмежувальною стосовно кількості випадків (тобто згадуваності) елемента або компонента. Тому однину слід розуміти як таку, що включає одне або щонайменше одне, і форма однини для позначення елемента або компонента також включає множину, за винятком випадків, коли явно мається на увазі однина.

Як застосовується у даному розкритті, вираз "безхребетний шкідник" включає членистоногих, черевоногих молюсків і нематод, які мають економічне значення як шкідники. Вираз "членистоногий" включає комах, кліщів, павуків, скорпіонів, губоногих, двопарноногих, мокриць і симфіл. Вираз "черевоногий молюск" включає равликів, слимаків та інших представників Stylommatophora. Вираз "нематода" стосується живого організму з типу Nematoda.

У контексті даного розкриття "контроль безхребетних шкідників" означає пригнічення розвитку безхребетного шкідника (у тому числі загибель, зниження харчування та/або порушення спарювання), а пов'язані з цим вирази визначаються аналогічно.

Як викладено в даному розкритті та формулі винаходу, "рослина" включає представників царства Plantae, зокрема, насінні рослини (Spermatopsida), на всіх життєвих стадіях, включаючи молоді рослини (наприклад, насіння, яке проростає та з якого розвиваються паростки) та зрілі, репродуктивні стадії (наприклад, рослини, що утворюють квітки та насіння). Частини рослин включають геотропічні органи, які зазвичай ростуть під поверхнею середовища для вирощування, такі як коріння, бульби, цибулини та бульбоцибулини, а також органи, які ростуть над середовищем для вирощування, такі як зелені частини рослини (включаючи стебла та листки), квітки, плоди та насіння. Середовища для вирощування включають ґрунт, рідкі поживні середовища, желеподібні поживні середовища або поживні суміші з торфом, корою, деревною тирсою, піском, пемзою, перлітом, вермикулітом та іншими подібними матеріалами. Як

викладено в даному документі, вираз "паросток", застосовуваний або окремо, або в комбінації слів, означає молоду рослину, що розвивається із зародка насінини.

Як викладено у даному розкритті, вираз "грибковий патоген" або "грибковий рослинний патоген" включає патогени із класів Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete та Deuteromycete, які є звичайними збудниками широкого спектра захворювань рослин, що мають економічне значення, що уражають декоративні, дереноутворюючі, овочеві, польові, зернові та фруктові культури. У контексті даного розкриття "захист рослини від захворювання", "контроль захворювань рослин" або "контроль грибкового патогену" включає запобіжну дію (порушення грибкового циклу інфікування, колонізації, розвитку симптомів та утворення спор) і/або лікувальну дію (пригнічення колонізації тканин рослини-хазяїна).

Вираз "змішуваний з водою" у контексті "змішуваного з водою розчинника" означає рідкий розчинник (у тому числі суміші сполук-розчинників), який є повністю розчинним у воді (а вода є розчинною в розчиннику) у всіх пропорціях за температури середовища (наприклад, реакційного), яке містить змішуваний з водою розчинник. Метанол, етанол, ацетон та ацетонітрил є прикладами змішуваних з водою розчинників.

Навпаки, вираз "незмішуваний з водою" у контексті речовини, яка є "незмішуваною з водою органічною сполукою", "незмішуваним з водою рідким компонентом" або "незмішуваним з водою рідким носієм", означає, що речовина не розчиняється у воді (а вода розчиняється в речовині) у будь-яких пропорціях за відповідних температур (для складених композицій за температури, яка приблизно дорівнює кімнатній, наприклад, за приблизно 20 °C). Як правило, незмішувані з водою речовини, застосовувані як рідкі носії або інші рідкі компоненти у складених композиціях, мають незначну розчинність у воді, а вода має незначну розчинність у незмішуваних з водою речовинах. У багатьох випадках міра розчинності у воді незмішуваних з водою речовин, застосовуваних у складі, становить менше приблизно 1 %, або менше приблизно 0,1 %, або навіть менше приблизно 0,01 % за вагою за приблизно 20 °C.

Вираз "безперервна рідка фаза" у контексті рідких складених композицій стосується рідкої фази, утвореної за допомогою рідкого носія. Безперервна рідка фаза забезпечує наливне рідке середовище, у якому розчиняються, диспергуються (як тверді частки) або емульгуються (як рідкі краплини) інші компоненти для складання. Якщо рідкий носій є водним (водою, що необов'язково містить розчинені водорозчинні сполуки), то рідина, що емульгується у водному рідкому носії, утворюється за допомогою незмішуваного з водою рідкого компонента.

Застосовуваний у даному розкритті вираз "кімнатна температура" стосується температури від приблизно 18 °C до приблизно 28 °C.

Вираз "поліморф" стосується конкретної кристалічної форми (тобто структури кристалічної решітки) хімічної сполуки, яка може існувати більш ніж в одній кристалічній формі у твердому стані.

Варіанти здійснення даного винаходу включають наступне.

Варіант здійснення 1. Поліморф 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну (сполуки 1), що позначається як форма А у короткому описі винаходу та характеризується порошковою дифракційною рентгенограмою в Cu(K α) за кімнатної температури, що має щонайменше рефлекси при кутах відбиття 2 θ :

2 θ	2 θ
6,395	22,23
12,668	23,885
14,507	24,919
14,99	26,34
18,984	

Варіант здійснення 2. Поліморф 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну (сполуки 1), що позначається як форма В у короткому описі винаходу та характеризується порошковою дифракційною рентгенограмою в Cu(K α) за кімнатної температури, що має щонайменше рефлекси при кутах відбиття 2 θ :

2θ	2θ
10,894	24,285
15,361	25,84
16,134	27,54
17,718	29,449
20,322	

Варіант здійснення 3. Описаний у короткому описі винаходу спосіб одержання поліморфної форми В згідно з варіантом здійснення 2, що передбачає утворення зависі з розчинником однієї або декількох твердих форм сполуки 1, вибраних з групи форми А, аморфних форм та сумішей будь-якого з вищевказаних з формою В та підтримання зависі під час перетворення твердих форм сполуки 1 на поліморфну форму В.

Варіант здійснення 4. Спосіб згідно з варіантом здійснення 3, де тверда форма сполуки 1 містить поліморфну форму А.

Варіант здійснення 5. Спосіб згідно з варіантом здійснення 3, де тверді форми сполуки 1 містять суміш поліморфних форми А та форми В.

Варіант здійснення 6. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 3-5, де зародкові кристали поліморфної форми В згідно з варіантом здійснення 2 додають до зависі.

Варіант здійснення 7. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 3-6, де завись перемішують.

Варіант здійснення 8. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 3-6, де завись перемішують та нагрівають до температури, що становить від 30 °С до температури кипіння розчинника.

Варіант здійснення 9. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 3-8, де розчинник містить одне або декілька з води, C₄-C₈естеру, C₁-C₄алканолу, C₃-C₈кетону, C₄-C₈етеру, C₂-C₇нітрилу або ароматичного C₇-C₉вуглеводню.

Варіант здійснення 10. Спосіб згідно з варіантом здійснення 9, де розчинник містить одне або декілька з води, бутилацетату, метанолу, 1-пропанолу або толуолу.

Варіант здійснення 11. Спосіб згідно з варіантом здійснення 10, де розчинник містить одне або декілька з води або метанолу.

Варіант здійснення 12. Описаний у короткому описі винаходу спосіб одержання кристалічної форми сполуки 1, що включає (А) приведення в контакт 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанолу та 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу у присутності першого розчинника з утворенням реакційної суміші, що містить тіоамідну проміжну сполуку, (В) необов'язково виділення тіоамідної проміжної сполуки, (С) приведення в контакт тіоамідної проміжної сполуки з метилгідрaziном у присутності другого розчинника з утворенням реакційної суміші, що містить сполуку 1, і (D) кристалізацію сполуки 1 у вигляді поліморфної форми В.

Варіант здійснення 13. Спосіб згідно з варіантом здійснення 12, де тіоамідну проміжну сполуку виділяють на стадії (В).

Варіант здійснення 14. Спосіб згідно з варіантом здійснення 12, де тіоамідну проміжну сполуку не виділяють на стадії (В).

Варіант здійснення 15. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 12-14, де тіоамідною проміжною сполукою є α-ацетил-2-бром-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-фторбензолетантіоамід.

Варіант здійснення 16. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 12-15, де перший розчинник містить одне або декілька з C₄-C₈естеру, C₁-C₄алканолу, C₃-C₈кетону, C₄-C₈етеру, C₂-C₇нітрилу або ароматичного C₇-C₉вуглеводню.

Варіант здійснення 17. Спосіб згідно з варіантом здійснення 16, де перший розчинник містить одне або декілька з тетрагідрофурану або метил-трет-бутилового етеру.

Варіант здійснення 18. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 12-17, де перший розчинник охолоджують до температури від 0 до 15 °С.

Варіант здійснення 19. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 12-18, де другий розчинник містить одне або декілька з води, C₄-C₈естеру, C₁-C₄алканолу, C₃-C₈кетону, C₄-C₈етеру, C₂-C₇нітрилу або ароматичного C₇-C₉вуглеводню.

Варіант здійснення 20. Спосіб згідно з варіантом здійснення 19, де другий розчинник містить одне або декілька з тетрагідрофурану, толуолу, метанолу або етанолу.

Варіант здійснення 21. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 12-20, де другий розчинник нагрівають до температури від 30 °С до температури кипіння другого розчинника.

Варіант здійснення 22. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 12-21, де перший розчинник та другий розчинник є однаковими.

Варіант здійснення 23. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 12-22, де на стадії (D) сполуку 1 кристалізують у присутності зародкових кристалів поліморфної форми В.

Варіант здійснення 24. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 12-22, де на стадії (D) сполуку 1 кристалізують у присутності третього розчинника та зародкових кристалів поліморфної форми В.

Варіант здійснення 25. Спосіб згідно з варіантом здійснення 24, де третій розчинник містить одне або декілька з води, C_1 - C_4 алканолу, C_5 - C_8 вуглеводню або ароматичного C_7 - C_9 вуглеводню.

Варіант здійснення 26. Спосіб згідно з варіантом здійснення 25, де третій розчинник містить одне або обидва з води або метанолу.

Варіант здійснення 27. Описаний у короткому описі винаходу спосіб одержання кристалічної форми сполуки 1, що включає (A) приведення в контакт 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанону та 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу у присутності першого розчинника з утворенням реакційної суміші, що містить сіль продукту конденсації, (B) приведення в контакт солі продукту конденсації з алкілувальним засобом з утворенням алкілованої тіоамідної проміжної сполуки, (C) необов'язково виділення алкілованої тіоамідної проміжної сполуки, (D) приведення в контакт алкілованої тіоамідної проміжної сполуки з метилгідрaziном у присутності другого розчинника з утворенням реакційної суміші, що містить сполуку 1 та (E) кристалізацію сполуки 1 у вигляді поліморфної форми В.

Варіант здійснення 28. Спосіб згідно з варіантом здійснення 27, де алкіловану тіоамідну проміжну сполуку виділяють на стадії (B).

Варіант здійснення 29. Спосіб згідно з варіантом здійснення 27, де алкіловану тіоамідну проміжну сполуку не виділяють на стадії (B).

Варіант здійснення 30. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 27-29, де алкілованою тіоамідною проміжною сполукою є 3-(2-бром-4-фторфеніл)-4-[(2-хлор-6-фторфеніл)аміно]-4-(метилтіо)-3-бутен-2-он.

Варіант здійснення 31. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 27-30, де перший розчинник містить одне або декілька з C_4 - C_8 естеру, C_1 - C_4 алканолу, C_3 - C_8 кетону, C_4 - C_8 етеру, C_2 - C_7 нітрилу або ароматичного C_7 - C_9 вуглеводню.

Варіант здійснення 32. Спосіб згідно з варіантом здійснення 31, де перший розчинник містить одне або декілька з тетрагідрофурану або метил-трет-бутилового етеру.

Варіант здійснення 33. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 27-32, де перший розчинник охолоджують до температури від 0 до 15 °C.

Варіант здійснення 34. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 27-33, де другий розчинник містить одне або декілька з води, C_4 - C_8 естеру, C_1 - C_4 алканолу, C_3 - C_8 кетону, C_4 - C_8 етеру, C_2 - C_7 нітрилу або ароматичного C_7 - C_9 вуглеводню.

Варіант здійснення 35. Спосіб згідно з варіантом здійснення 34, де другий розчинник містить одне або декілька з тетрагідрофурану, толуолу, метанолу або етанолу.

Варіант здійснення 36. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 27-35, де другий розчинник нагрівають до температури від 30 °C до температури кипіння другого розчинника.

Варіант здійснення 37. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 27-36, де перший розчинник та другий розчинник є однаковими.

Варіант здійснення 38. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 27-37, де на стадії (D) сполуку 1 кристалізують у присутності зародкових кристалів поліморфної форми В.

Варіант здійснення 39. Спосіб згідно з будь-яким з варіантів здійснення 27-37, де на стадії (D) сполуку 1 кристалізують у присутності третього розчинника та зародкових кристалів поліморфної форми В.

Варіант здійснення 40. Спосіб згідно з варіантом здійснення 39, де третій розчинник містить одне або декілька з води, C_1 - C_4 алканолу, C_5 - C_8 вуглеводню або ароматичного C_7 - C_9 вуглеводню.

Варіант здійснення 41. Спосіб згідно з варіантом здійснення 40, де третій розчинник містить одне або обидва з води або метанолу.

Варіант здійснення 42. Описана у короткому описі винаходу композиція для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що містить (a) поліморфну форму А сполуки 1 та (b) щонайменше один додатковий компонент, вибраний з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких носіїв.

Варіант здійснення 43. Описана у короткому описі винаходу композиція для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що містить (a) поліморфну форму В сполуки 1 та (b) щонайменше один додатковий компонент, вибраний з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких носіїв.

Варіант здійснення 44. Описана у короткому описі винаходу композиція для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що містить (a)

поліморфну форму А сполуки 1 та (b) щонайменше один інший нематодцид, інсектицид та/або фунгіцид.

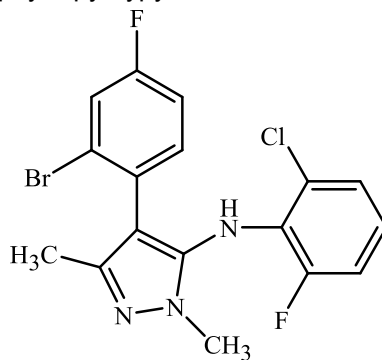
Варіант здійснення 45. Описана у короткому описі винаходу композиція для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що містить (a) поліморфну форму В сполуки 1 та (b) щонайменше один інший нематодцид, інсектицид та/або фунгіцид.

Варіант здійснення 46. Описаний у короткому описі винаходу спосіб для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що включає застосування до рослини, або насінини, або середовища, у якому знаходиться рослина або насінина, біологічно ефективної кількості сполуки 1, яка містить поліморфну форму А.

Варіант здійснення 47. Описаний у короткому описі винаходу спосіб для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що включає застосування до рослини, або насінини, або середовища, у якому знаходиться рослина або насінина, біологічно ефективної кількості сполуки 1, яка містить поліморфну форму В.

Варіанти здійснення даного винаходу, включаючи описані вище варіанти здійснення 1-47, а також будь-які інші описані в даному документі варіанти здійснення, можна комбінувати в будь-який спосіб.

Сполука 1 є 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1Н-піразол-5-аміном і має наступну молекулярну структуру:



1

20

Було виявлено, що сполуку 1 у твердому стані можна одержати у більш ніж одній твердій формі. Ці тверді форми включають аморфну тверду форму, у якій відсутній дальній порядок в положеннях молекул (наприклад, піноматеріали та стекла). Ці тверді форми також включають кристалічні форми, у яких складові молекули розташовані згідно зі впорядкованою повторюваною структурою, що поширюється у всіх трьох просторових вимірах. Вираз "поліморф" стосується конкретної кристалічної форми хімічної сполуки, яка може існувати більш ніж в одній кристалічній структурі (наприклад, у типі решітки) у твердому стані. Вираз "поліморфи упаковки" стосується конкретних кристалічних форм сполуки, які характеризуються різною кристалічною упаковкою. Кристалічні форми сполуки 1 відповідно до даного винаходу стосуються варіантів здійснення, які включають один поліморф (тобто одну кристалічну форму), і варіантів здійснення, які включають суміш поліморфів (тобто різних кристалічних форм). Поліморфи можуть відрізнятися за такими хімічними, фізичними та біологічними властивостями, як форма кристалів, густина, твердість, колір, хімічна стабільність, точка плавлення, гігроскопічність, здатність до суспендування, розчинність, швидкість розчинення та біологічна доступність. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що поліморф сполуки 1 може виявляти сприятливі ефекти (наприклад, придатність для одержання застосовних складів, стабільність, поліпшена біологічна ефективність) порівняно з іншим поліморфом або сумішшю поліморфів сполуки 1. Відмінності щодо хімічної стабільності, здатності до фільтрування, розчинності, гігроскопічності, точки плавлення, густини твердої речовини та плинності можуть мати істотний вплив на розробку способів одержання та складів, а також на ефективність контролю захворювання рослини. На цей час було здійснено одержання та виділення конкретних поліморфів сполуки 1.

Одну кристалічну поліморфну форму сполуки 1 позначають як поліморфна форма А. Ця тверда форма є несольватованою. Поліморфну форму А можна охарактеризувати за допомогою порошкової рентгенівської дифракції, рентгеноструктурного аналізу монокристалів та диференційної сканувальної калориметрії (DSC).

Порошкову дифракційну рентгенограму поліморфної форми А сполуки 1 показано на фігурі 1А. Відповідні значення 2θ наведено в табличній формі в таблиці 2 прикладу визначення характеристик 1. Поліморфну форму А сполуки 1 можна ідентифікувати за допомогою

порошкової дифракційної рентгенограми в $\text{Cu(K}\alpha\text{)}$ за кімнатної температури, яка має щонайменше рефлекси при кутах відбиття 2θ (у градусах):

2θ	2θ
6,395	22,23
12,668	23,885
14,507	24,919
14,99	26,34
18,984	

5 Рентгенівську дифракцію монокристалів також можна застосовувати для визначення характеристик поліморфної форми А. Опис рентгенівської дифракції монокристалів поліморфної форми А наведено у прикладі визначення характеристик 3. Кристали поліморфної форми А характеризуються моноклінною елементарною коміркою і серед них може бути ряд морфологічних типів, при цьому найбільш типовим є морфологічний тип неупорядкованої
10 пластинки.

Поліморфну форму А сполуки 1 також можна охарактеризувати за допомогою диференційної сканувальної калориметрії (DSC). DSC вказує на те, що точка плавлення поліморфної форми А становить приблизно 168 °С. Деталі експерименту DSC наведено в прикладі визначення характеристик 9. Поліморфна форма А є фізично та хімічно стабільною у
15 своїй чистій твердій формі.

Чисту поліморфну форму А можна одержати прямим шляхом під час одержання сполуки 1, як описано у прикладах одержання 1 та 2.

Іншу кристалічну поліморфну форму сполуки 1 позначають як поліморфна форма В. Ця тверда форма є несольватованою. Поліморфну форму В можна охарактеризувати за
20 допомогою порошкової рентгенівської дифракції, рентгеноструктурного аналізу монокристалів та диференційної сканувальної калориметрії.

Порошкову дифракційну рентгенограму поліморфної форми В сполуки 1 показано на фігурі 1В. Відповідні значення 2θ наведено в табличній формі в таблиці 3 прикладу визначення характеристик 2. Поліморфну форму В сполуки 1 можна ідентифікувати за допомогою
25 порошкової дифракційної рентгенограми в $\text{Cu(K}\alpha\text{)}$ за кімнатної температури, яка має щонайменше рефлекси при кутах відбиття 2θ (у градусах):

2θ	2θ
10,894	24,285
15,361	25,84
16,134	27,54
17,718	29,449
20,322	

30 Рентгенівську дифракцію монокристалів також можна застосовувати для визначення характеристик поліморфної форми В. Опис рентгенівської дифракції монокристалів поліморфної форми В наведено у прикладі визначення характеристик 4. Кристали поліморфної форми В характеризуються орторомбічною елементарною коміркою та серед них може бути ряд морфологічних типів, при цьому найбільш типовим буде морфологічний тип призми.

Поліморфну форму В сполуки 1 також можна охарактеризувати за допомогою диференційної сканувальної калориметрії. DSC вказує на те, що точка плавлення поліморфної форми В становить приблизно 143 °С. Деталі експерименту DSC наведено в прикладі визначення характеристик 9.

Поліморфну форму В можна одержати прямим шляхом, як описано у прикладах одержання 4 та 5. Поліморфну форму В також можна одержати з виділеної поліморфної форми А або з сумішей форм А та В за допомогою утворення зависі поліморфів у розчиннику з необов'язковим нагріванням та наступним охолодженням до кімнатної температури або нижче, як описано у
40 прикладах одержання 3, 6, 7 та 8.

Сполука 1 також може існувати як аморфна тверда речовина. Порошкова дифракційна рентгенограма (pXRD) для аморфної форми сполуки 1 показує картину з широким діапазоном відбиття за кутом два-тета, яка не має чітких сигналів відбиття й, таким чином, може бути легко відрізнена від рентгенограм pXRD кристалічних форм сполуки 1. Аморфну тверду форму можна одержати за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі техніки, таких як випарювання насуху розчинів, які містять сполуку 1, швидке охолодження розпавленої сполуки
45

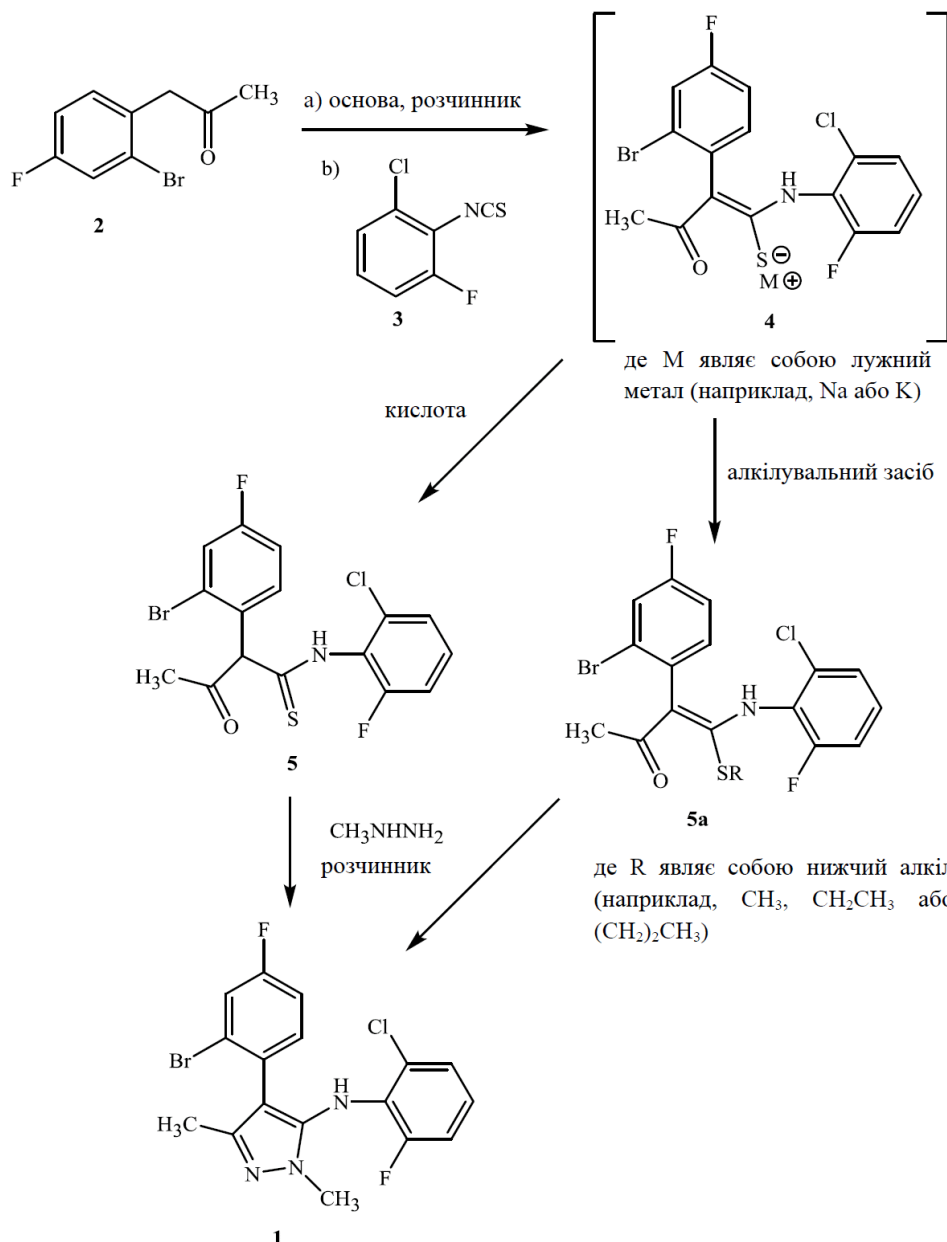
1, розпилювальне сушіння розчину сполуки 1 або сублімаційне сушіння замороженого розчину, який містить сполуку 1.

Одержання поліморфної форми сполуки 1 може бути здійснено способом, де сполуку 1 одержують з її вихідних матеріалів, як описано у прикладах одержання 1 та 2. У прикладах одержання 1 та 2 наведено дещо відмінні процедури одержання вихідних матеріалів 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанону (сполуки формули 2) та 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу (сполуки формули 3). У прикладах одержання 1 та 2 також наведено дещо відмінну обробку солі вихідного продукту конденсації (сполуки формули 4), яку піддають або підкислюванню з утворенням тіоамідної проміжної сполуки (сполуки формули 5), або алкілуванню з утворенням алкілованої тіоамідної проміжної сполуки (сполуки формули 5а). Будь-яка проміжна сполука може реагувати з метилгіدразином з утворенням сполуки формули 1 (4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну, сполуки 1).

Особливо придатний спосіб одержання сполуки 1 показано на схемі 1 та представлено у прикладах одержання 1 та 2. Спосіб включає обробку сполуки формули 2 основою у розчиннику та подальше приведення в контакт зі сполукою формули 3 з утворенням солі вихідного продукту конденсації (сполуки формули 4). Сіль формули 4 можна нейтралізувати кислотою з утворенням тіоамідної проміжної сполуки формули 5 або її можна алкілувати з утворенням алкілованої тіоамідної проміжної сполуки формули 5а. Проміжні сполуки формули 5 або 5а необов'язково виділяють або одразу піддають реакції *in situ* з метилгідразином у присутності розчинника для сполуки формули 1.

Вихідний кетон формули 2 можна одержати згідно з декількома процедурами. Один спосіб одержання починається з 2-бром-4-фторбензолацетонітрилу, як описано у міжнародній публікації заявки на патент WO 2012/031061 (приклад синтезу 7, стадія А). Кетон формули 2 також можна одержати, починаючи з 2-бром-4-фторбензолітрової кислоти, як описано у прикладі одержання 1, стадія А, та 2-бром-4-фтораніліну, як описано у прикладі одержання 2, стадія А, даного опису. Вихідний ізотіоціанат формули 3 можна одержати з 2-хлор-6-фторбензоламіну (що також називають 2-хлор-6-фтораніліном) за допомогою тіофосгену, як описано у прикладі одержання 1, стадія В. Вихідний ізотіоціанат формули 3 також можна одержати за допомогою багатостадійної процедури, як описано у прикладі одержання 2, стадія В.

Схема 1



Перша стадія схеми 1 включає конденсацію кетону формули 2 з ізотіоціанатом формули 3 у присутності основи з утворенням солі вихідного продукту конденсації (сполуки формули 4).
 5 Основи, придатні для реакції конденсації, включають гідриди, алкокси, гідроксиди або карбонати натрію або калію, такі як гідрид натрію, трет-бутоксид калію, етоксид натрію, гідроксид калію, гідроксид натрію або карбонат калію. Основи-аміни (наприклад, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін) також можна використовувати для виконання на конденсації. Особливо придатною основою є гідроксид калію.

10 Ряд розчинників є придатними для конденсації та можуть бути C₄-C₈естером, C₁-C₄алканолом, C₃-C₈кетонем, C₄-C₈етером, C₂-C₇нітрилом або ароматичним C₇-C₉вуглеводнем або їх сумішами. Придатні розчинники включають тетрагідрофуран, метил-трет-бутиловий етер, толуол, трет-бутанол, етанол, етилацетат або їх суміші. Особливо придатними розчинниками є тетрагідрофуран та метил-трет-бутиловий етер. Розчинники зазвичай вибирають за їх сумісністю з основою, вибраною для реакції. Розчинник, що використовується для стадії конденсації, позначають як перший розчинник. Каталізатори фазового переходу також можна використовувати, якщо основа має обмежену розчинність у розчиннику. Наприклад, у прикладі одержання 2 стадії С, бромід тетрабутиламонію додають до суміші гідроксиду калію у тетрагідрофурані. Утворюється гідроксид тетрабутиламонію та діє як

розчинна форма гідроксидної основи у етерному розчиннику. Це також важливо для мінімізації кількості води у реакції, тому що вода може привести до гідролізу сполуки формули 3.

Конденсацію можна проводити при температурі, що знаходиться у діапазоні від нижче приблизно -78°C до вище температури кипіння розчинника. Особливо придатний діапазон температур складає від -10 до 20°C . Конденсацію можна проводити шляхом додавання суміші сполук формул 2 та 3 до охолодженого розчину основи у розчиннику або більш переважно шляхом спочатку додавання кетону формули 2 до охолодженого розчину основи у розчиннику та забезпечення його реакції з основою протягом періоду часу (1 година або менше) та наступного додавання ізотіоціанату формули 3. Співвідношення основи до сполуки формули 2 зазвичай знаходиться у діапазоні від 1,0:1,0 до 1,5:1,0 з невеликим надлишком переважно у діапазоні від 1,1:1,0 до 1,3:1,0 в залежності від розчинності та реакційної здатності основи. Молярне співвідношення сполуки формули 3 до сполуки формули 2 може знаходитись у діапазоні від 0,9:1,0 до 1,2:1,0. Особливо придатний діапазон молярних співвідношень сполуки формули 3 до сполуки формули 2 складає від 0,95:1,00 до 1,10:1,00.

Вихідним продуктом конденсації є сіль тіоамідної проміжної сполуки (сполуки формули 4). Сіль продукту конденсації формули 4 зазвичай не виділяють, а замість того обробляють *in situ* однією з кислот з утворенням тіоамідної проміжної сполуки формули 5 або обробляють алкілувальним засобом з утворенням алкілованої тіоамідної проміжної сполуки формули 5а. Ряд кислот, таких як оцтова кислота, хлористоводнева кислота або лимонна кислота, є придатним для нейтралізації солі формули 4. Необхідною кількістю кислоти є така, що забезпечить нейтральний або дуже слабко кислий рН. Оцтова кислота або лимонна кислота є особливо придатними для обережної нейтралізації реакційної суміші до нейтрального рН. Реакційну суміш, що містить проміжну тіоамідну сполуку, обробляють водою та переробляють звичайним шляхом для виділення α -ацетил-2-бром-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-фторбензол-етантіоаміду (сполуки формули 5) у вигляді твердої речовини (описано у прикладі одержання 2, стадія С). Ряд алкілувальних засобів можна використовувати для перетворення солі формули 4 у алкіловану тіоамідну проміжну сполуку формули 5а, де R є нижчим алкілом (наприклад, метилом, етилом або н-пропілом). Такі сполуки, як йодметан, йодетан, 1-бромпропан або диметилсульфат є придатними алкілувальними засобами. Типове співвідношення алкілувального засобу до сполуки формули 2 складає від 1,1:1,0 до 1,3:1,0. Реакційну суміш, що містить алкіловану тіоамідну проміжну сполуку формули 5а, обробляють водною кислотою та переробляють звичайним шляхом для виділення проміжної сполуки у вигляді твердої речовини. Наприклад, якщо як алкілувальний засіб використовують йодметан, 3-(2-бром-4-фторфеніл)-4-[(2-хлор-6-фторфеніл)аміно]-4-(метилтіо)-3-бутен-2-он (сполука формули 5а, де R = метил) виділяють (описано у прикладі одержання 1, стадія С).

Друга стадія схеми 1 включає реакцію проміжних сполук формул 5 або 5а з метилгіدразином. Проміжні сполуки можна виділити та очистити до реакції з метилгідразином у розчиннику, що може відрізнитися від розчинника, що використовували для першої стадії схеми 1. Альтернативно, проміжні сполуки можна одразу вводити в реакцію *in situ* з метилгідразином у вихідній реакційній суміші. Приклад метилованої тіоамідної проміжної сполуки (формула 5а, де R = метил), що реагує з метилгідразином без попереднього виділення, можна знайти у міжнародній публікації заявки на патент WO 2012/031061 (приклад синтезу 7, стадія С). Приклад метилованої тіоамідної проміжної сполуки (формула 5а, де R = метил), що реагує з метилгідразином після попереднього виділення, описано у прикладі одержання 1, стадія D. Приклад метилованої тіоамідної проміжної сполуки (формула 5), що реагує з метилгідразином після попереднього виділення, описано у прикладі одержання 2, стадія D.

Утворення піразольного кільця на другій стадії схеми 1, потребує реакції між тіоамідною проміжною сполукою (або алкілованою тіоамідною проміжною сполукою) та забуференим розчином метилгідразину. РН реакційного середовища впливає на співвідношення регіоізомерних піразолів, які можуть утворюватися у реакції метилгідразину та кетотіоамідної функціональної групи проміжної сполуки 5 або 5а. Регіоізомерними продуктами цієї реакції є 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-амін (сполука формули 1) та 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,5-диметил-1H-піразол-3-амін. Як було виявлено, для забезпечення максимального співвідношення (приблизно 16:1 у бік сполуки формули 1) піразольних ізомерів оптимальним є рН від 4 до 5. Якщо рН занадто низький, реакція протікає дуже повільно, а якщо рН занадто високий, регіоселективність є незначною. Цей діапазон рН можна одержати за допомогою ряду буферних систем. Вільну основу метилгідразин можна поєднувати з більш ніж одним еквівалентом оцтової кислоти для одержання вірно забуференого розчину. Кількість оцтової кислоти може знаходитись у діапазоні від 1,1 до 2,5 еквівалента, з переважним співвідношенням вільного метилгідразину до оцтової

кислоти 1,0:2,0. Альтернативно, сульфат метилгідразину можна використовувати як джерело метилгідразину та обробляти більш ніж одним еквівалентом триетиламіну або ацетату натрію. Кількість основи (триетиламіну або ацетату натрію) може знаходитись у діапазоні від 1,1 до 2,5 еквівалента. Молярне співвідношення метилгідразину до тіоамідної проміжної сполуки 5 або 5а зазвичай знаходиться у діапазоні від 1,1:1,0 до 5,0:1,0. Особливо придатне співвідношення метилгідразину до тіоамідної проміжної сполуки знаходиться у діапазоні від 1,2:1,0 до 2,5:1,0.

Ряд розчинників є придатним для утворення піразольного кільця, і вони можуть являти собою воду, C₄-C₈естер, C₁-C₄алканол, C₃-C₈кетон, C₄-C₈етер, C₂-C₇нітрил або ароматичний C₇-C₉вуглеводень або їх суміші. Розчинники зазвичай вибирають за їх сумісністю з проміжною сполукою формули 5 або 5а та реагентом метилгідрaziном. Забуферений розчин метилгідразину зазвичай повинен бути полярним, щоб розчинити або частково розчинити солі, що складають забуферений розчин. Такі розчинники як метанол, етанол або суміші тетрагідрофуран/вода особливо придатні для розчину метилгідразину. Проміжну сполуку формули 5 або 5а можна розчиняти у тому самому розчиннику, що і метилгідразин або він може бути у іншому розчині. Особливо придатними розчинниками для розчинення тіоамідної проміжної сполуки є тетрагідрофуран, толуол та етанол. Розчинник може впливати на регіоселективність реакції та суміш розчинників (розчин метилгідразину у метанолі та тіоамідної проміжної сполуки у толуолі), як було виявлено, забезпечує високий рівень регіоселективності. Розчинник або розчинники, що використовуються для утворення піразольного кільця, позначають як другий розчинник. Проміжну сполуку формули 5 або 5а можна додавати у розчин метилгідразину або розчин метилгідразину можна додавати до тіоамідної проміжної сполуки. Обидва порядки додавання приводять до утворення бажаного піразолу у достатній кількості. Порядок додавання зазвичай визначається тим, виділяють чи не виділяють тіоамідну проміжну сполуку.

Утворення піразолу можна здійснювати за температури у діапазоні від приблизно 20 °C до точки кипіння розчинника. Особливо придатний діапазон температур складає від 40 до 75 °C. Реакцію, як правило, контролюють за допомогою рідинної хроматографії високого тиску для визначення тривалості нагрівання. Період часу, необхідний для завершення реакції, у деякій мірі залежить від масштабу реакції. Типовий період часу, необхідний для максимізації утворення піразолу (утворення сполуки формули 1) знаходиться у діапазоні від 3 до 18 годин.

Після закінчення реакції реакційну суміш зазвичай розбавляють водними розчинами для розчинення солей (сульфату триетиламіну, ацетату натрію і т. п.), зниження розчинності продукту та сприяння таким чином кристалізації продукту високої чистоти. Реакційну суміш можна обробляти рядом водних розчинів, наприклад, водним карбонатом натрію або калію, водною хлористоводневою кислотою або нейтральною водою. Ще одним варіантом є заміна реакційного розчинника іншим, як описано у прикладі одержання 2, стадія D. Заміна розчинника буває потрібною для заміни розчинника з деякою розчинністю у воді або високою точкою кипіння розчинником з дуже низькою розчинністю у воді та/або нижчою точкою кипіння для полегшення розчинення солей у водній фазі та видалення розчинника з продукту. Органічну фазу, що містить сполуку 1, яка утворюється у результаті водних промивок та необов'язкової заміни розчинника, можна обробляти згідно з двома різними процедурами.

Перший варіант обробки органічної фази, що містить сполуку 1, включає концентрування розчинника до приблизно 20-40 % від його вихідного об'єму. Це знижує об'єм розчинника для екстракції, у якому сполука 1 є розчинною (наприклад, толуолу). Одержану зависть сполуки 1 обробляють зародковими кристалами поліморфної форми В та необов'язково нагрівають до 25-60 °C для полегшення кристалізації у бажану поліморфну форму В та перетворення будь-якої форми А у форму В. Час кристалізації визначають за допомогою аналізу зразка аліквот зависті за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Коли кристалізація у поліморфну форму В є завершеною, зависть розбавляють іншим розчинником (наприклад, гептаном), у якому сполука 1 є менш розчинною для полегшення фільтрації і відновлення поліморфної форми В сполуки 1. Цей спосіб прямого перетворення, без попереднього виділення твердої поліморфної форми А, описано у прикладі одержання 4. Альтернативно, розчинник, що містить зависть сполуки 1 можна замінити для способу кристалізації. Вихідний розчинник для екстракції можна мінімізувати та замінити третім розчинником для полегшення кристалізації у поліморфну форму В. Ряд розчинників є придатним для способу кристалізації, і вони можуть являти собою воду, C₄-C₈естер, C₁-C₄алканол, C₃-C₈кетон, C₄-C₈етер, C₂-C₇нітрил або ароматичний C₇-C₉вуглеводень або їх суміші. Розчинник, що використовується для способу кристалізації, позначають як третій розчинник. Зависть у третьому розчиннику обробляють зародковими кристалами поліморфної форми В, необов'язково нагрівають до 25-60 °C та контролюють за допомогою порошкового рентгенівського дифракційного аналізу. Коли кристалізація у поліморфну форму В є

завершеною, завись розводять іншим розчинником (наприклад, водою), у якому сполука 1 є менш розчинною для полегшення фільтрації і відновлення поліморфної форми В сполуки 1. Цей альтернативний спосіб прямого перетворення, без попереднього виділення твердої поліморфної форми А, описано у прикладі одержання 5.

Другий варіант обробки органічної фази, що містить сполуку 1 включає охолодження органічної фази до температури, що знаходиться у діапазоні від 5 до 25 °C та фільтрацію продукту, що випадає в осад. Вологу тверду речовину можна промити водою для видалення залишків солей та промити органічним розчинником, наприклад, гексаном або гептаном для витіснення води та розчинників з вищою точкою кипіння (наприклад, толуолу) для полегшення висушування. Відокремлену тверду речовину або вологий осад сполуки 1 можна згодом додатково виділити шляхом висушування або видалення останніх слідів розчинника, що залишився на зовнішній поверхні твердої речовини, у вакуумній печі. Виділену тверду речовину можна охарактеризувати за допомогою ряду аналітичних способів. Одержання сполуки 1 згідно з цією процедурою зазвичай приводить до утворення поліморфної форми А (як описано у прикладах одержання 1 та 2) або суміші поліморфних форм А та форми В, де форма А переважає. Для одержання чистого зразка поліморфної форми В виділений твердий продукт, що є результатом процедур, таких як приклад одержання 1 або 2, піддають процесу перетворення поліморфів, як описано у прикладі одержання 3 та 6-8.

Для одержання поліморфної форми В сполуки 1 можна використовувати ряд процедур. Вибір оптимальних процедур, як правило, базується на ряді факторів, у тому числі на масштабі реакції. Діапазон температур для перетворення може знаходитись у діапазоні від 20° до точки кипіння розчинника. Проведення перетворення за температури у діапазоні 20-30 °C забезпечує м'які умови. Період часу, необхідний для перетворення, може варіювати залежно від масштабу реакції та розчинника, але зазвичай може завершуватися від 1 до 18 годин. Для способу перетворення можна використовувати ряд розчинників. Придатні розчинники включають воду, С₄-С₈естер, С₁-С₄алканол, С₃-С₈кетон, С₄-С₈етер, С₂-С₇нітрил або ароматичний С₇-С₉вуглеводень та їх суміші. Особливо придатні розчинники включають воду, бутилацетат, метанол, 1-пропанол або толуол. Суміш метанолу та води за температури оточуючого середовища є особливо придатною, як описано у прикладах одержання 3 та 5.

Зародкові кристали зазвичай використовують у процедурах перетворення поліморфних форм. Зародкові кристали використовують для забезпечення перетворення та/або збільшення швидкості перетворення поліморфної форми А у поліморфну форму В. Реакційні суміші, у яких проходить перетворення поліморфів, часто перемішують, навіть якщо це не вказано явним чином. Формою перемішування може бути струшування реакційної посудини або перемішування за допомогою магнітної або механічної мішалки. Реакційні суміші, у яких відбувається перетворення поліморфів, також можна перемішувати за допомогою процесу кип'ятіння розчинника. Ефективне перемішування не є необхідним для перетворення поліморфних форм, але перемішування може збільшити ефективність процесу та скоротити час реакції.

Поліморфну форму В вперше було виявлено, як описано у прикладі одержання 9. Її було виділено з нестабільного складу, де поліморфна форма А спонтанно перетворилася на поліморфну форму В. Вона була джерелом зародкових кристалів для деяких експериментів по перетворенню.

Вивчали відносну стабільність поліморфних форм А та В сполуки 1. Дві поліморфні форми піддавали експериментам по конкурентним взаємним перетворенням. Приклади визначення характеристик 6, 7 та 8 демонструють, що поліморфна форма В є більш термодинамічно стабільною формою при температурах, використаних у дослідженнях (20-50 °C). Приклад визначення характеристик 5 описує нагрівання зразка поліморфної форми В та контроль його порошкової дифракційної рентгенограми. Аналіз експерименту вказує на те, що поліморфна форма В сполуки 1 продовжує існувати, нагріта від кімнатної температури до приблизно 138 °C, коли вона перетворюється у поліморфну форму А. Новоутворена поліморфна форма А існує доки не розплавиться за температури приблизно 160°. Наявність перетворення тверда речовина-тверда речовина нижче точки плавлення, при нагріванні поліморфної форми В, вказує на енантіотропний зв'язок між поліморфними формами А та В, тобто поліморфна форма В є більш стабільною нижче температури переходу, а поліморфна форма А є більш стабільною вище температури переходу. У прикладі визначення характеристик 9 описують експерименти за методом диференційної сканувальної калориметрії для поліморфних форм А та В. Аналіз експерименту показує ендотермічний перехід поліморфної форми В у форму А, що вказує на енантіотропний зв'язок між двома формами, тобто поліморфна форма В є більш термодинамічно стабільною нижче температури переходу (приблизно 148 °C), а поліморфна

форма А є більш термодинамічно стабільною вище температури переходу. Різниця температур переходу у двох експериментах може існувати внаслідок швидкості нагрівання та інших експериментальних показників. У прикладах визначення характеристик 3 та 4 наведені розраховані значення густини двох кристалічних форм, виходячи з рентгенівських даних монокристалів. Густина поліморфної форми В ($1,673 \text{ г/см}^3$) вище ніж густина поліморфної форми А ($1,604 \text{ г/см}^3$), що узгоджується з правилом густини, у якому стверджується, що найстабільніший поліморф буде мати найбільшу густину. (R. Hilfiker (ed.), "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", 2006, page 33, Wiley-VCH, Weinheim, Germany).

Без додаткового уточнення вважають, що фахівець у даній галузі може використовувати даний винахід, застосовуючи попередній опис. Наступні приклади, таким чином, слід розглядати виключно як ілюстративні, а не такі, що так чи інакше обмежують дане розкриття. Вихідний матеріал для наступних прикладів не обов'язково повинен бути одержаний протягом конкретного процесу одержання, процедура якого описується в інших прикладах. Аналітичні способи, застосовувані в прикладах одержання, описані нижче або в прикладах визначення характеристик.

Протонний ядерний магнітний резонанс (^1H -ЯМР)

Аналіз за методом протонного ЯМР виконували на пристрої Bruker Advance 300/400. Операційна частота становила 400 МГц, діапазон спектральної частоти становив 0-16 ppm, час затримки - 2 секунди, тривалість імпульсу - 12 мкс, мінімальне число сканувань становило 8. Зразки одержували шляхом відважування приблизно 0,01 г зразків або еталонних стандартів, додавання 0,6 мл DMSO- d_6 для розчинення вмісту та перенесення в пробірки для ЯМР. Дейтерований DMSO (DMSO- d_6) отримували з Cambridge Isotope Laboratory. Спектри ^1H ЯМР реєстрували в ppm зі зсувом у сторону слабого поля від тетраметилсилану; "s" означає синглет, "d" означає дублет, "t" означає триплет, "m" означає мультиплет, "dd" означає подвійний дублет та "br s" означає широкий синглет.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 1

Синтез поліморфної форми А сполуки 1 (форми А)

Стадія А: Одержання 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанону

Оцтовий ангідрид (950 мл, 10 моль) дегазували барботуванням через нього азоту за кімнатної температури. 2-Бром-4-фторбензоїлову кислоту (233 г, 1,0 моль) розчиняли в оцтовому ангідриді, охолоджували на льодяній бані й обробляли по краплях метилімідазолом (80 мл, 1,0 моль). Забезпечували нагрівання суміші до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та одержане коричневе масло додавали до перемішаної суміші лід/вода (500 мл) та забезпечували нагрівання до кімнатної температури протягом 18 годин. Додавали діетиловий етер (400 мл) та розділяли суміш. Водну фазу екстрагували діетиловим етером і об'єднані органічні фази промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію та 1 н хлористоводневою кислотою. Розчин етеру висушували (MgSO_4), фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням темного масла бурштинового кольору (228 г). Неочищене масло розчиняли у метанолі (600 мл), обробляли по краплях 1 н водним гідроксидом натрію (200 мл) та перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення більшої частини метанолу, розбавляли льодом і обробляли водною хлористоводневою кислотою для підкислення суміші. Водну суміш екстрагували діетиловим етером, висушували об'єднані органічні фази (MgSO_4), фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням темного масла бурштинового кольору (215 г). Неочищене масло додатково очищали дистиляцією при зниженому тиску (6-7 мм рт. ст.), кип'ятінням від 115 до 120 °C з одержанням титульного продукту у вигляді прозорого жовтого масла (171 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,34-7,32 (dd, 1H), 7,20-7,17 (dd, 1H), 7,03-7,00 (td, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Стадія В: Одержання 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу

Розчин 2-хлор-6-фторбензоламіну (29,2 г, 0,20 моля) у хлорбензолі (200 мл) обробляли N,N-диметилформамідом (0,10 мл) та потім тіофосгеном (27,6 г, 0,24 моля) по краплях за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин та забезпечували перемішування за кімнатної температури протягом 18 годин. Суспензію фільтрували через прокладку з силікагелю та промивали гексаном. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного масла, яке хроматографували на силікагелі з гексаном з одержанням титульної сполуки у вигляді світло-жовтого масла (31,5 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,23-7,19 (m, 1H), 7,18-7,13 (td, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H).

Стадія С: Одержання 3-(2-бром-4-фторфеніл)-4-[(2-хлор-6-фторфеніл)аміно]-4-(метилтіо)-3-бутен-2-ону

До розчину трет-бутоксиду калію (23,5 г, 0,21 моля) у метил-трет-бутиловому етері (350 мл) при 0 °C додавали розчин 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанону (тобто продукту стадії А) (44,0 г, 0,19 моля) у метил-трет-бутиловому етері (70 мл) по краплях протягом 15 хвилин при 10 °C. Суміш перемішували протягом 1 год. при 5-10 °C та потім обробляли розчином 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу (тобто продуктом стадії В) (32,0 г, 0,17 моля) у метил-трет-бутиловому етері (40 мл). Реакційну суміш перемішували при 10 °C протягом 15 хв. та потім забезпечували нагрівання суміші. Через 30 хвилин, коли температура становила 17 °C, суспензію обробляли метилйодидом (15 мл, 0,24 моля) у метил-трет-бутиловому етері (15 мл) та продовжували нагрівати протягом 2 годин до кімнатної температури. Одержану розбавлену суспензію виливали у суміш 1 н хлористоводневої кислоти (250 мл) та льоду (200 г), розділяли та водну фазу екстрагували метил-трет-бутиловим етером. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням твердої речовини, яку суспендували у холодному метанолі (100 мл). Завись фільтрували та осад на фільтрі промивали холодним метанолом (10 °C) та висушували під вакуумом з одержанням титульної сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини (63,2 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,75 (s, 1H), 7,43-7,41 (dd, 1H), 7,34-7,32 (dd, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

Стадія D: Одержання 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну

Розчин концентрованої сірчаної кислоти (16 мл, 0,30 моля) у етанолі (500 мл) обробляли метилгіدразином (15 мл, 0,29 моля) у етанолі (50 мл) по краплях за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали з одержанням білої суспензії. Триетиламін (63 мл, 0,45 моля) у етанолі (50 мл) додавали по краплях, при цьому суміш знаходилася при 30-35 °C. Тверді речовини розчинялися та розчин обробляли 3-(2-бром-4-фторфеніл)-4-[(2-хлор-6-фторфеніл)аміно]-4-(метилтіо)-3-бутен-2-оном (тобто продуктом стадії С) (63,2 г, 0,145 моля) та нагрівали до 75 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 25-28 °C та обробляли 1 н розчином гідроксиду натрію (600 мл). Одержану завись охолоджували до 15 °C та обробляли водою (300 мл). Завись фільтрували, тверді речовини промивали водою та висушували під вакуумом з одержанням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (54,5 г). Точка плавлення, визначена на апараті EZ-Melt (оптична точка плавлення стандартної системи дослідження), становила 167,5-168,1 °C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,25-7,23 (dd, 1H), 7,06-7,03 (dd, 1H), 6,96-6,94 (dt, 1H), 6,89-6,85 (td, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,46-5,43 (br.d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 2

Синтез поліморфної форми А сполуки 1 (форми А)

Стадія А: Одержання 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанону

Воду (1 л) обробляли концентрованою сірчаною кислотою (202 г, 98 %) протягом 30 хв. та потім охолоджували водний кислотний розчин до 2 °C. 2-Бром-4-фторанілін (190 г, 1,0 моль) додавали протягом 5 хв. і додатково охолоджували розчин до 0 °C. Додавали протягом 60 хв. розчин нітриту натрію (72,5 г, 1,05 моля) у воді (110 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °C. Одержану завись солі діазонію обробляли ізопропенілацетатом (220 г, 2,2 моля), потім пентагідратом сульфата міді (12,4 г, 0,05 моля) та перемішували протягом 30 хв., при цьому за цей час сульфат міді розчинявся. Розчин сульфату натрію (24 г, 0,2 моля) у воді (80 мл) додавали по краплях протягом 3 годин, підтримуючи температуру 10-20 °C. Після того як суміш додатково перемішували 30 хв. при 20 °C, додавали гексани (1 л) і розділяли суміш. Водну фазу екстрагували гексанами (2 × 500 мл). Об'єднані органічні фази промивали водним гідроксидом натрію (0,5 н, 500 мл) та водою (500 мл) та концентрували при зниженому тиску до коричневого масла (200 г).

Неочищений продукт можна очистити дистиляцією при зниженому тиску, як описано у прикладі одержання 1, або його можна очистити за допомогою бісульфітного аддукту, як описано нижче.

Неочищений 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанон (26,2 г, 0,11 моля) у гептані (104 мл) обробляли розчином метабісульфіту натрію (30 г, 0,16 моля) у воді (52 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 12 годин. Завись фільтрували та осад на фільтрі промивали гептаном (50 мл) та сушили під вакуумом протягом 1 години з одержанням бісульфітного аддукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (39 г). Бісульфітний аддукт обробляли водним гідроксидом натрію (10 %, 104 мл) при 60 °C протягом 1 години. Суміш охолоджували до 25 °C та екстрагували гексанами (2 × 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (20 мл) та концентрували при зниженому тиску з одержанням титульного продукту (19,2 г) у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,34-7,32 (dd, 1H), 7,20-7,17 (dd, 1H), 7,03-7,00 (td, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Стадія В: Одержання 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу

Суміш тіоціанату амонію (38 г, 0,50 моля) і безводного ацетону (200 мл) нагрівали до 45 °С. Бензоїлхлорид (64 г, 0,46 моля) додавали протягом 1 години, підтримуючи температуру 45-50 °С. Суміш додатково нагрівали протягом години при 45-50 °С і потім охолоджували до температури оточуючого середовища. Завись фільтрували та тверді речовини промивали безводним ацетоном (2 × 20 мл). Тверді речовини видаляють, а розчин бензоїлізотіоціанату використовують негайно.

Розчин 2-хлор-6-фтораніліну (50,0 г, 0,345 моля) у безводному ацетоні (80 мл) охолоджували до 5 °С та обробляли розчином бензоїлізотіоціанату при 5-10 °С протягом 1 години. Суміш нагрівали до 25-30 °С протягом 2 годин. Воду (500 мл) додавали протягом 1 години при належному перемішуванні та забезпечували додаткове перемішування протягом години за температури оточуючого середовища. Суміш фільтрували, промивали водою (2 × 100 мл) та одержаний N-[[2-хлор-6-фторфеніл]аміно]тіоксометил]бензамід сушили під вакуумом з одержанням твердої речовини (96 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 11,95 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,16 (m, 1H).

N-[[2-хлор-6-фторфеніл]аміно]тіоксометил]бензамід (96 г, 0,31 моля) обробляли розчином водного гідроксиду натрію, одержаним із води (190 мл) і концентрованого гідроксиду натрію (32 г, 50 %, 0,40 моля) і нагрівали до 73-78 °С протягом 3 годин. Суміш охолоджували до 10 °С та обробляли концентрованою хлористоводневою кислотою (6 г, 36 %, 0,06 моля) до pH приблизно 7-9. Після перемішування протягом 30 хв. завись фільтрували, осад на фільтрі промивали холодною (5 °С) водою (2 × 100 мл) та сушили у вакуумній печі при 70 °С з одержанням твердої речовини (60 г) N-(2-хлор-6-фторфеніл)тіосечовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,64 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,13 (s, 2H).

N-(2-хлор-6-фторфеніл)тіосечовину (50,0 г, 0,245 моля) розчиняли у хлорбензолі (1,3 л) та розчин нагрівали до 60 °С під вакуумом для відгону приблизно 20 мл розчинника для висушування реакційної суміші. Вакуум спускали та швидко нагрівали суміш (нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години) до 125-135 °С з повільним поверхневим барботуванням азоту для видалення вивільненого амонію. Реакцію контролювали за допомогою HPLC і після її завершення, охолоджували суміш до температури оточуючого середовища і розчинник відганяли при зниженому тиску (10 мм рт. ст.). Коли майже весь хлорбензол було видалено, суміш розводили циклогексаном (150 мл) та фільтрували для видалення невеликої кількості нерозчинного матеріалу. Фільтрат концентрували до неочищеного рідкого титульного продукту (1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу) (40 г) та зберігали в атмосфері азоту.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,23-7,19 (m, 1H), 7,18-7,13 (td, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H).

Стадія С: Одержання α-ацетил-2-бром-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-фторбензилетантіоаміду

Розчин гідроксиду натрію (80 г 86 %, 1,23 моля) та броміду тетрабутиламонію (9,0 г, 0,028 моля) у тетрагідрофурані (1,38 л) охолоджували до 10 °С в атмосфері азоту. Розчин 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанону (тобто продукту стадії А) (230 г, 0,944 моля) у тетрагідрофурані (460 мл) додавали протягом 1 години при 10-15 °С. Потім розчин 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціанатобензолу (тобто продукту стадії В) (201 г, 1,04 моля) у тетрагідрофурані (460 мл) додавали протягом 1 години і перемішували суміш при 10-15 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш додатково охолоджували до 0 °С та обробляли оцтовою кислотою (100 г, 1,67 моля) протягом 30 хв. для доведення реакційної суміші до приблизно pH 7. Додавали воду (1,15 л) та толуол (1,4 л) та фази розділяли. Органічні фази промивали насиченим водним хлоридом натрію (20 мл) та концентрували до об'єму приблизно 250 мл при зниженому тиску. Отриману завись обробляли гексанами ((1,15 л) по краплях для кристалізації продукту. Завись охолоджували до 5-10 °С, фільтрували та зібрані тверді речовини промивали гексанами (400 мл). Твердий титульний продукт (350 г) висушували у вакуумній печі. Точка кипіння 138-142 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 15,30 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 1,84 (s, 3H).

Стадія D: Одержання 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну

Розчин ацетату натрію (41 г, 0,50 моля) у метанолі (200 мл) обробляли сульфатом метилгідазину (36 г, 0,25 моля) при 25 °С в атмосфері азоту. Суміш нагрівали до 60 °С протягом 30 хв., при цьому за цей час утворювалась розбавлена завись. Суміш охолоджували

до температури оточуючого середовища, фільтрували та нерозчинні тверді речовини промивали метанолом (50 мл). Фільтрат використовували наступним чином.

Розчин α -ацетил-2-бром-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-фторбензол-етантіоаміду (тобто продукту стадії С) (63 г, 0,15 моля) у толуолі (300 мл) нагрівали до 60 °С та обробляли розчином ацетату метилгідразину. Протягом цього додавання утворювався сірководень та окиснювався у скрубери, заповненому дезінфікуючим розчином. Суміш нагрівали протягом 12 годин та потім охолоджували до температури оточуючого середовища. Воду (1 л) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували толуолом та об'єднані органічні фази промивали хлористоводневою кислотою (100 мл, 1 н) та водою (100 мл). Об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску, концентрований розчин розріджували гептаном (300 мл) та охолоджували до 5 °С. одержану зависть фільтрували та тверду речовину сушили під вакуумом для виділення титульного продукту (51 г). Точка плавлення 167-169 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,55 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,17(s, 3H).

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 3

Перетворення поліморфної форми А у форму В сполуки 1 з використанням води та метанолу

Поліморфну форму А сполуки 1 (100 г, 0,242 моля) суспендували у метанолі (500 мл) та воді (50 мл) за температури оточуючого середовища протягом 15 хвилин. Додавали зародкові кристали поліморфної форми В сполуки 1 (0,50 г, 1,21 ммоль). До зависті додавали додаткову кількість води (50 мл) та перемішували її за температури оточуючого середовища протягом 18 годин. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали метанолом (50 мл) та сушили під вакуумом протягом 3 годин. Аналіз порошкової рентгенівської дифракції вказував, що виділена тверда речовина є поліморфною формою В сполуки 1.

Фільтрат поєднували з другою партією поліморфної форми А сполуки 1 (100 г, 0,242 моля), суспендували за температури оточуючого середовища та затравлювали поліморфною формою В з першої партії. Після перемішування за температури оточуючого середовища протягом 18 годин, суміш фільтрували, промивали та сушили, використовуючи таку саму процедуру як і з партією 1 з одержанням партії 2 у вигляді твердої речовини. Аналіз порошкової рентгенівської дифракції вказував, що виділена тверда речовина з партії 2 є поліморфною формою В сполуки 1.

Фільтрат партії 2 поєднували з третьою партією поліморфної форми А сполуки 1 (100 г, 0,242 моля), використовуючи таку саму процедуру як і з партією 2. Аналіз порошкової рентгенівської дифракції вказував, що виділена тверда речовина з партії 3 є поліморфною формою В сполуки 1.

Фільтрат партії 3 поєднували з четвертою партією поліморфної форми А сполуки 1 (109 г, 0,264 моля). Додавали зародкові кристали поліморфної форми В з першої партії. Зависть перемішували за температури оточуючого середовища протягом 3 годин. Суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали 9:1 сумішшю метанол/вода (200 мл) та сушили під вакуумом протягом 3 годин. Аналіз порошкової рентгенівської дифракції вказував, що виділена тверда речовина з партії 4 є поліморфною формою В сполуки 1. Чотири партії поліморфної форми В сполуки 1 поєднували з одержанням 395 грам (вихід 96,6 %).

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 4

Синтез поліморфної форми В сполуки 1 (форми В)

Розчин ацетату натрію (6,01 г, 0,0732 моля) у метанолі (30 мл) обробляли сульфатом метилгідразину (5,27 г, 0,0366 моля) при 25 °С в атмосфері азоту. Суміш нагрівали до 54 °С протягом 45 хв., при цьому за цей час утворювалась густа зависть. Суміш охолоджували до температури оточуючого середовища, фільтрували через целіт та нерозчинні тверді речовини промивали метанолом (20 мл). Фільтрат використовували наступним чином.

Розчин α -ацетил-2-бром-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-фторбензол-етантіоаміду (тобто продукту прикладу одержання 2, стадія С) (10,0 г, 0,0229 моля) у толуолі (50 мл) нагрівали до 60 °С та обробляли розчином ацетату метилгідразину протягом 30 хвилин. Протягом цього додавання утворювався сірководень та окиснювався у скрубери, заповненому дезінфікуючим розчином. Суміш нагрівали протягом 7 годин, після того охолоджували до 35 °С. Додавали воду (150 мл) та фази розділяли. Водну фазу екстрагували толуолом (50 мл) та об'єднані органічні фази промивали хлористоводневою кислотою (50 мл, 0,1 н) та водою (50 мл). Об'єднані органічні фази сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску до 30 % від їх вихідного об'єму.

Одержану зависть нагрівали до 50 °С та обробляли зародковими кристалами поліморфної форми В. Перемішування продовжували протягом 5 годин, потім зависть охолоджували до 30 °С,

обробляли гептаном (50 мл) та концентрували під вакуумом. Одержану густу завись розбавляли гептаном (90 мл), охолоджували до 5 °С, перемішували протягом 30 хв., фільтрували та зібрану тверду речовину висушували у вакуумній печі при 50 °С протягом 12 годин з одержанням 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну (7,6 г). За допомогою аналізу порошкової рентгенівської дифракції, підтверджували, що продукт є поліморфною формою В.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 5

Синтез поліморфної форми В сполуки 1 (форми В)

Для одержання зависі сполуки 1 у толуолі використовували процедуру, ідентичну описаній у перших двох абзацах прикладу одержання 4. Завись розбавляли метанолом (50 мл) та концентрували для зменшення кількості присутнього толуолу. Суміш розбавляли метанолом (40 мл), перемішували при 25 °С протягом 15 хв., обробляли зародковими кристалами поліморфної форми В та перемішували протягом 1 години. Завись додатково обробляли водою (10 мл), перемішували протягом 16 годин при 25-27 °С, фільтрували та сушили у вакуумній печі при 50 °С протягом 6 годин з одержанням 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну (7,7 г). За допомогою аналізу порошкової рентгенівської дифракції, підтверджували, що продукт є поліморфною формою В.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 6

Одержання поліморфної форми В сполуки 1 (суспензії у толуолі)

У 250 мл круглодонну 4-горлову колбу, обладнану термопарою, зворотним холодильником для холодної води та вхідним отвором для азоту, додавали 4,55 г сполуки 1, поліморфної форми А (підтвердженої за допомогою rXRD). Додавали толуол (15 г) та одержану завись перемішували в атмосфері азоту. Суміш затравлювали 0,24 г поліморфної форми В сполуки 1 (підтвердженої за допомогою rXRD). Суміш нагрівали у діапазоні від 43 до 48 °С та для покращення перемішування додавали до суміші близько 2 г толуолу. Завись перемішували протягом 16,5 години. Джерело тепла видаляли і забезпечували охолодження вмісту реактора до кімнатної температури протягом шести годин. Завись фільтрували на фільтрувальному папері у воронці Бюхнера під вакуумом. Осад на фільтрі переносили на посуд для сушки та поміщали у вакуумну піч при 60 °С для висушування під вакуумом (близько 18-28 в Hg) на протязі ночі. Після сушки одержували білу тверду речовину (4,6 г), та аналіз rXRD вказував на відповідність поліморфній формі В.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 7

Одержання поліморфної форми В сполуки 1 (суспензії у толуолі)

У 250 мл круглодонну 4-горлову колбу, обладнану термопарою, зворотним холодильником для холодної води та вхідним отвором для азоту, додавали 20,7 г сполуки 1, поліморфної форми А (підтвердженої за допомогою rXRD). Додавали толуол (85,1 г) та одержану завись перемішували під атмосферою азоту. Суміш затравлювали за допомогою 0,92 г зразку сполуки 1, що, як відомо, є сумішшю як поліморфної форми А, так і поліморфної форми В. Суміш нагрівали до 48 °С протягом 15 годин. Джерело тепла видаляли та охолоджували вміст реактора до 22 °С протягом 2,5 години. Завись фільтрували на великопоруватій скляній воронці під вакуумом. Осад на фільтрі переносили на посуд для сушки та поміщали у вакуумну піч при 60 °С для висушування під вакуумом (близько 18-28 в Hg) на протязі ночі. Одержували білу тверду речовину (18,8 г), та аналіз rXRD вказував на відповідність поліморфній формі В.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 8

Одержання поліморфної форми В сполуки 1 (суспензії у толуолі та н-гептані)

У 250 мл круглодонну 4-горлову колбу, обладнану термопарою, зворотним холодильником для холодної води та вхідним отвором для азоту, додавали 12,7 г сполуки 1, поліморфної форми А (підтвердженої за допомогою rXRD). Додавали толуольний фільтрат з прикладу 5 (60,0 г) та одержану завись перемішували в атмосфері азоту. Суміш затравлювали за допомогою 0,27 г зразку сполуки 1, що, як відомо, є сумішшю поліморфної форми А та поліморфної форми В. Суміш нагрівали до 51 °С протягом 15 годин. Джерело тепла видаляли та охолоджували вміст реактора до 20 °С протягом 3,75 години. Додавали до зависі по краплях через додатковий отвір н-гептан (12 г) протягом 7 хвилин. Завись перемішували протягом 45 хвилин. Одержану завись фільтрували на великопоруватій скляній воронці під вакуумом. Осад на фільтрі (15,0 г) переносили на посуд для сушки та поміщали у вакуумну піч при 50 °С для висушування під вакуумом (близько 18-28 в Hg) на протязі ночі. Одержували білу тверду речовину (14,0 г), та аналіз rXRD вказував на відповідність поліморфній формі В.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 9

Стабільність кристалічних форм А та В у рідкому складі

Поліморфну форму А сполуки 1 одержували як описано у прикладі одержання 1. Присутність поліморфної форми А підтверджували за допомогою рXRD. Додавали поліморфну форму А сполуки 1 (50 грамів) у круглу бостонську пляшку на 1 кварту. Додаткові інгредієнти складу відвішували до пляшки у порядку, вказаному у таблиці 1.

5

Таблиця 1

Інгредієнт	Функція	Вага (%)	Вага (грами)
поліморфна форма А сполуки 1	фунгіцид технічний	7,57	48,5
диметиламід C ₈ -C ₁₀ жирної кислоти	перший розчинник	62,13	398,0g
2-етилгексил-S-лактат	співрозчинник	15,3	98,03
етоксилована рицинова олія (POE30)	неіонна поверхнево-активна речовина	7	44,85
етоксилований пропоксилований тристирифенол (блок-співполімер)	неіонна поверхнево-активна речовина	3	19,22
60 % додецилбензолсульфонат кальцію у 2-етилгексанолі	аніонна поверхнево-активна речовина	5	32,03
	разом	100	640,69

Пляшку закривали та вміст перемішували за допомогою магнітної мішалки при 20 °C протягом 18 годин. Технічний фунгіцид повністю розчинявся у інгредієнтах складу. Одержаний 7ЕС (концентрат, здатний до емульгації, умовно 70 грам активної речовини/літр) склад зберігали за температури оточуючого середовища протягом 35 днів. Зразок демонстрував видимі ознаки білих твердих речовин, що осаджуються з розчину. Зразок зберігали за температури оточуючого середовища протягом додаткових 6 місяців. Потім зразок складу фільтрували та збирали білі тверді речовини. Тверді речовини промивали водою та сушили у печі (54 °C) протягом 1 години. Відновлені тверді речовини приводили до результатів протонного ЯМР, що відповідав сполуці 1, однак спектр порошкової рентгенівської дифракції відрізнявся від такого спектру поліморфної форми А сполуки 1. Це була перша поява поліморфної форми В сполуки 1.

Осадження твердих речовин технічного фунгіциду зумовлює небажану нестабільність складу, яка може призводити до небажаних ефектів, таких як незабезпечення повного ступеню біологічної ефективності або забивання устаткування, що використовується.

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 1

Порошкова рентгенівська дифракція поліморфної форми А сполуки 1

Порошкову рентгенівську дифракцію застосовували для ідентифікації кристалічних фаз різних зразків сполуки 1. Дані отримували за допомогою автоматичного порошкового дифрактометра Philips X'PERT моделі 3040. Дифрактометр був обладнаний автоматичними регульованими протирозсіювальними щілинами та щілинами розбіжності, детектором X'Celerator RTMS та фільтром з Ni. Випромінювання являло собою Cu-K(альфа-1) ($\lambda = 1,54059$ Å) (45 кВ, 40 мА). Дані збирали за кімнатної температури від 3 до 50 градусів 2-тета із застосуванням безперервного сканування з еквівалентним розміром кроку 0,02 градуса та часом рахунку 320 секунд на крок у геометрії тета-тета. У разі необхідності зразки трохи подрібнювали за допомогою агатової ступки та товкачика й одержували на тримачах для зразків з низькофонового кремнію у формі тонкого шару порошкового матеріалу. Застосовували програмне забезпечення MDI/Jade версії 9.1 з базою даних Міжнародного комітету з дифракційних даних PDF4+2008 для ідентифікації фаз. Дифракційні максимуми для форми А сполуки 1 розраховувалися за допомогою операції "Find Peaks" у MDI/Jade і показані в таблиці 2.

Таблиця 2

Максимуми рентгенівської дифракції 2 θ (у градусах) для поліморфної форми А сполуки 1

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
6,395	17,067	23,885	29,949	34,329	37,419	40,209
12,035	18,984	24,919	30,834	34,563	37,938	40,577
12,668	19,524	25,352	31,153	35,23	38,357	40,997
13,122	20,573	26,34	31,956	35,636	38,651	
14,145	21,194	27,894	32,256	36,134	39,023	
14,507	22,23	28,445	32,508	36,385	39,224	
14,99	23,215	29,146	33,894	36,836	39,74	

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 2

Порошкова дифракційна рентгенограма для поліморфної форми В сполуки 1

- 5 Порошкову рентгенівську дифракцію застосовували для ідентифікації кристалічних фаз різних зразків сполуки 1. Дані отримували за допомогою автоматичного порошкового дифрактометра Philips X'PERT моделі 3040. Дифрактометр був обладнаний автоматичними регульованими протирозсіювальними щілинами та щілинами розбіжності, детектором X'Celerator RTMS та фільтром з Ni. Випромінювання являло собою Cu-K(альфа-1) ($\lambda = 1,54059$ Å) (45 кВ, 40 мА). Дані збирали за кімнатної температури від 3 до 50 градусів 2-тета із застосуванням безперервного сканування з еквівалентним розміром кроку 0,02 градуса та часом рахунку 320 секунд на крок у геометрії тета-тета. У разі необхідності зразки трохи подрібнювали за допомогою агатової ступки та товкачика й одержували на тримачах для зразків з низькофонового кремнію у формі тонкого шару порошкового матеріалу. Застосовували програмне забезпечення MDI/Jade версії 9.1 з базою даних Міжнародного комітету з дифракційних даних PDF4+2008 для ідентифікації фаз. Дифракційні максимуми для форми В сполуки 1 розраховувалися за допомогою операції "Find Peaks" у MDI/Jade і показані в таблиці 3.

Таблиця 3

Максимуми рентгенівської дифракції 2 θ (у градусах) для поліморфної форми В сполуки 1

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
8,926	19,938	25,84	30,784	35,654	40,061	44,691
10,894	20,322	26,607	31,439	36,248	40,52	44,954
13,371	20,771	26,977	31,754	36,798	40,663	45,375
14,741	21,694	27,328	32,659	37,085	41,148	46,109
15,361	23,046	27,54	33,364	37,367	41,514	46,897
16,134	23,951	28,394	33,593	37,897	42,734	47,495
16,599	24,285	29,449	34,527	38,676	43,021	48,167
17,199	24,737	29,85	35,097	38,956	43,334	48,632
17,718	25,051	30,467	35,4	39,611	43,632	49,05

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 3

Рентгенівська дифракція монокристалів поліморфної форми А сполуки 1

- 25 Придатні монокристали для поліморфної форми А вирощували шляхом випарювання метанолу. Вибирали безбарвну невпорядковану пластинку з приблизними розмірами 0,520 × 0,300 × 0,060 мм для збору даних та поміщали до полімерної петлі. Дані про монокристали збирали із застосуванням гоніометра Bruker Platform з детектором Apex-II. Дифрактометр був обладнаний монохроматором пучка, що падає, в якому застосовується випромінювання Mo-K α ($\lambda = 0,71073$ Å), та коліатором MonoCap. Під час збирання даних кристали охолоджували в потоці азоту за температури -100 °C.
- 30 Дані індексували та інтегрували за допомогою комплексу програм Apex-II, який включає Sainplus та SADABS. Параметри моноклінної комірки визначали як: $a=7,870(5)$ Å, $b=28,037(16)$ Å, $c=7,976(5)$ Å, $\beta=103,875(10)^\circ$, об'єм = $1708,6(17)$ Å³. Просторову групу визначали як P21/n. Молекулярна вага складала 412,66 г/моль, що давало розраховану густину 1,604 г/см³, та $\mu(\text{Mo})$

- = 2,59 мм⁻¹ для Z=4. Обробка даних призвела до одержання 3487 унікальних даних у діапазоні два тета = 5,46-52,92°. Рішення й уточнення структури виконували за допомогою комплексу програм Shelxtl з уточненням на основі F² з коефіцієнтами розсіювання з Int. Tab. Vol C, таблиць 4.2.6.8 та 6.1.1.4. Кінцеві уточнені статистичні характеристики передбачають співвідношення дані/параметр = 15,57, критерій адекватності за F²=1,06, R-індекси [I>4sigma(I)] R1=0,0564, wR2=0,1222, R-індекси (всі дані) R1=0,0940, w2=0,1365, максимальні пік і западина, які можна відрізнити = 0,876 та -0,720 е/Å³. Асиметрична одиниця містить одну молекулу. Нецілочислові координати атомів (x 10⁴) та еквівалентні ізотропні параметри заміщення наведено в таблицях 4 та 5. U(екв.) визначали як одну третину сліду ортогоналізованого тензора Uij. Передбачувані стандартні відхилення показано в круглих дужках.

Таблиця 4

Координати атомів (x 10⁴) та еквівалентні ізотропні параметри заміщення (Å²×10³) для поліморфної форми А сполуки 1

Атом	x	y	z	U(екв.)
Cl(1)	2072(6)	1557(2)	-654(6)	58(1)
F(1)	-4289(13)	1130(5)	-2620(16)	58(1)
Cl(1')	-4627(5)	1168(2)	-2568(7)	58(1)
F(1')	1813(14)	1468(4)	-509(14)	58(1)
Br(1)	1696(1)	1042(1)	4113(1)	73(1)
F(2)	-4128(5)	158(1)	3495(5)	100(1)
N(1)	-1612(4)	1819(1)	-1237(4)	34(1)
N(2)	287(5)	2573(1)	2306(4)	43(1)
N(3)	-240(4)	2454(1)	603(4)	38(1)
C(1)	-982(5)	2016(1)	407(5)	32(1)
C(2)	-926(5)	1836(1)	2036(5)	32(1)
C(3)	-115(5)	2203(2)	3167(5)	40(1)
C(4)	244(7)	2211(2)	5099(6)	58(1)
C(5)	28(6)	2778(2)	-726(6)	51(1)
C(6)	-1267(6)	1334(2)	-1456(5)	38(1)
C(7)	442(6)	1166(2)	-1110(6)	53(1)
C(8)	853(10)	687(2)	-1251(8)	76(2)
C(9)	-482(13)	377(2)	-1772(8)	92(2)
C(10)	-2187(12)	518(2)	-2198(7)	86(2)
C(11)	-2564(6)	997(2)	-2047(6)	58(1)
C(12)	-1704(5)	1390(1)	2436(5)	32(1)
C(13)	-766(5)	1015(2)	3354(5)	41(1)
C(14)	-1575(7)	597(2)	3712(6)	56(1)
C(15)	-3332(7)	564(2)	3126(7)	58(1)
C(16)	-4350(6)	914(2)	2189(6)	52(1)
C(17)	-3540(5)	1324(2)	1855(5)	41(1)

Таблиця 5

Координати атомів водню ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні параметри заміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для поліморфної форми А сполуки 1

Атом	x	y	z	U(екв.)
H(4A)	313	2542	5501	86
H(4B)	1357	2050	5590	86
H(4C)	-703	2047	5470	86
H(5A)	-1090	2835	-1558	76
H(5B)	860	2637	-1322	76
H(5C)	495	3081	-196	76
H(8A)	2035	582	-989	92
H(9A)	-222	47	-1843	111
H(10A)	-3099	293	-2591	103
H(14A)	-913	345	4348	67
H(16A)	-5579	873	1783	62
H(17A)	-4227	1572	1217	49
H(1)	-2550(60)	1941(17)	-1720(60)	47(14)

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 4

Рентгенівська дифракція монокристалів поліморфної форми В сполуки 1

5 Підходящі монокристали для поліморфної форми В сполуки 1 вирощували з ацетонітрилу. Вибирали безбарвну призму з приблизними розмірами $0,480 \times 0,260 \times 0,260$ мм для збору даних та поміщали до полімерної петлі. Дані про монокристали збирали із застосуванням гоніометра Bruker Platform з детектором Apex-II. Дифрактометр був обладнаний монохроматором пучка, що падає, в якому застосовується випромінювання Mo-K α ($\lambda = 0,71073$ Å), та коліматором MonoCap. Під час збирання даних кристали охолоджували в потоці азоту за температури -100°C .

10 Дані індексували та інтегрували за допомогою комплексу програм Apex-II, який включає Sainplus та SADABS. Параметри орторомбічної комірки визначали як: $a=14,285(3)$ Å, $b=11,464(2)$ Å, $c=20,010(3)$ Å, об'єм = $3276,9(10)$ Å³. Просторову групу визначали як Pbc_a. Молекулярна вага складала 412,66 г/моль, що давало розраховану густину $1,673$ г/см³, та $\mu(\text{Mo}) = 2,70$ мм⁻¹ для Z=8. Обробка даних призвела до 3730 унікальних даних у діапазоні два тета = $4,98$ - $55,04^\circ$. Рішення й уточнення структури виконували за допомогою комплексу програм Shelxtl з уточненням на основі F^2 з коефіцієнтами розсіювання з Int. Tab. Vol C, таблиць 4.2.6.8 та 6.1.1.4. Кінцеві уточнені статистичні характеристики передбачають співвідношення дані/параметр = 16,73, критерій адекватності за $F^2=1,04$, R-індекси [$I>4\sigma(I)$] $R1=0,0444$, $wR2=0,0902$, R-індекси (всі дані) $R1=0,0890$, $wR2=0,1067$, максимальні пік і западина, які можна відрізнити = $0,538$ та $-0,466$ е/Å³. Асиметрична одиниця містить одну молекулу. Нецілочислові координати атомів ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні параметри заміщення наведено в таблицях 6 та 7. U(екв.) визначали як одну третину сліду ортогоналізованого тензора U_{ij} . Передбачувані стандартні відхилення показано в круглих дужках.

Таблиця 6

Координати атомів ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні параметри заміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для поліморфної форми В сполуки 1

Атом	x	y	z	U(екв.)
Br(1)	451(1)	1562(1)	1480(1)	43(1)
Cl(1)	4288(1)	1193(1)	-365(1)	40(1)
F(1)	4638(1)	3504(2)	1767(1)	39(1)
F(2)	1994(2)	-236(2)	3569(1)	47(1)
N(1)	3521(2)	2304(2)	861(1)	24(1)
N(2)	2142(2)	4872(2)	1000(1)	24(1)
N(3)	2840(2)	4194(2)	734(1)	23(1)
C(1)	2923(2)	3174(3)	1074(2)	21(1)
C(2)	2257(2)	3179(3)	1572(2)	22(1)
C(3)	1785(2)	4250(3)	1497(2)	23(1)
C(4)	966(2)	4681(3)	1882(2)	30(1)
C(5)	3326(3)	4570(3)	137(2)	33(1)
C(6)	4487(2)	2427(3)	770(2)	23(1)
C(7)	4948(2)	1923(3)	229(2)	25(1)
C(8)	5908(3)	2010(3)	147(2)	31(1)
C(9)	6431(2)	2629(3)	601(2)	34(1)
C(10)	6003(2)	3148(3)	1139(2)	31(1)
C(11)	5052(3)	3023(3)	1218(2)	26(1)
C(12)	2155(2)	2280(3)	2098(2)	23(1)
C(13)	1417(2)	1498(3)	2134(2)	27(1)
C(14)	1352(3)	646(3)	2621(2)	33(1)
C(15)	2047(3)	600(3)	3086(2)	32(1)
C(16)	2788(3)	1348(3)	3094(2)	34(1)
C(17)	2840(2)	2190(3)	2597(2)	30(1)

Таблиця 7

Координати атомів водню ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні параметри заміщення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для поліморфної форми В сполуки 1

Атом	x	y	z	U(екв.)
H(4A)	917	5529	1832	44
H(4B)	1047	4487	2356	44
H(4C)	394	4312	1714	44
H(5A)	3559	3886	-106	49
H(5B)	3854	5070	262	49
H(5C)	2895	5008	-150	49
H(8A)	6204	1642	-222	38
H(9A)	7088	2698	543	40
H(10A)	6358	3588	1451	37
H(14A)	843	113	2631	40
H(16A)	3257	1295	3429	40
H(17A)	3352	2717	2594	35
H(1)	3360(20)	1700(30)	843(15)	10(9)

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 5

5 Залежна від температури порошкова рентгенівська дифракція для поліморфної форми В сполуки 1

Для оцінки стабільності поліморфної форми В сполуки 1 по відношенню до температури одержували порошкові дифракційні рентгенограми при нагріванні зразка форми В від 25 °С до температури, що перевищує температуру його плавлення. Вимірювання проводили в пучку

синхротронного випромінювання 5-IDD на синхротронному вдосконаленому джерелі фотонів, розташованому в Аргонській національній лабораторії (Аргон, Іллінойс, США). Диференційний сканувальний калориметр (DSC, модель DSC600, Linkam Scientific Instruments, Тадворт, Велика Британія) було встановлено вертикально, щоб DSC можна було помістити під рентгенівський пучок. DSC розташовували в пучку синхротронного випромінювання для прийому 100-200 квадратних мкм пучка у високому вакуумі. Стандартне кварцове вікно заміняли на поліімідну плівку (Kapton®, завтовшки 8 мкм, DuPont, Уілмінгтон, Делавер, США). Внутрішню термопару встановлювали для реєстрації температури. Детектор за типом округлого приладу із зарядовим зв'язком (CCD) (модель Mar165, діаметр 165 мм, Marresearch GmbH, Нордерштедт, Німеччина) застосовували для виявлення рентгенівських променів, розсіюваних зразком. Детектор був обладнаний алюмінієвим конусом, який закривав детектор і виступав на 100 мм над лицевою поверхнею детектора. Цей конус був обладнаний підкладкою поглинача пучка та поглиначемправляючого пучка на 5 × 3 мм. Конус безперервно продували гелієм для мінімізації розсіювання повітрям.

Зразок (~20 мг) поліморфної форми В сполуки 1 завантажували у алюмінієві кювети невеликої маси з кришками, що герметично закриваються (модель Tzero, TA Instruments, Нью-Кастл, Делавер, США). Застосовували пуансон на 5 мм для щільного встановлення зразка на місце. Зразок повільно стискали з використанням цього пуансона до рівня, приблизно на 0,5 мм нижчого за верх кювети. Кришка була надійно встановлена з використанням преса Tzero з придатними оправками. Невелику пружину (3-4 витки тонкого дроту з нержавіючої сталі на 215 мкм, діаметр витка 7 мм) використовували для встановлення та центрування кювети для зразків у DSC.

Параметри експлуатації під час збирання даних були наступними. Температуру піднімали лінійно від 25 до 215 °C зі швидкістю 10 °C за хвилину, потім лінійно знижували від 215 до 25 °C зі швидкістю 20 °C за хвилину. Температуру контролювали за допомогою пристрою для контролю температури Linkam CI93 та охолоджувального насоса LNP. Дані збирали за допомогою програмного забезпечення Linkam Linksys32. Дані рентгенографічного аналізу збирали одночасно, але незалежно. Довжину хвилі налаштовували на 0,07293 нм. CCD-детектор встановлювали на високе розділення із розміром пікселя 79 мкм. Відстань між зразком та CCD-детектором становила 115 мм. Час експозиції становив 0,1 секунди, швидкість передачі кадрів становила 1 кадр на 10 секунд. Контроль рентгенографічної системи здійснювали за допомогою сертифікованого науково-дослідницького програмного забезпечення SPEC та APS EPICS. Попередню обробку даних проводили за допомогою макросу, написаного для роботи із програмним забезпеченням SPEC, для переведення двовірних картин, отриманих від детектора, у стандартну одновірну rXRD-картину, у якій установлений зв'язок інтенсивності розсіюваних рентгенівських променів і кута розсіювання. Файли з одновірною rXRD конвертували у формат Jade® для забезпечення подальшого аналізу за допомогою програмного забезпечення MDI/Jade версії 9.1. Для визначення форми кристалу rXRD патерни тестового зразка порівнювали з еталонними патернами монокристалів форм А та В відповідно.

Аналіз rXRD патернів тестового зразка вказує на те, що поліморфна форма В сполуки 1, нагріта від кімнатної температури, продовжує існувати до 138 °C, коли вона перетворюється на поліморфну форму А. Новоутворена поліморфна форма А продовжує існувати поки не розплавиться при 160 °C, і вище цієї температури структура зразка відсутня.

Наявність перетворення тверда речовина-тверда речовина нижче температури плавлення, при нагріванні поліморфної форми В, вказує на енантіотропний зв'язок між поліморфними формами А та В, тобто поліморфна форма В є більш стабільною нижче температури переходу, а поліморфна форма А є більш стабільною вище температури переходу.

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 6

Відносна стабільність поліморфних форм А та В сполуки 1 за підвищеної температури

Експерименти по перетворенню форм проводили з використанням декількох органічних розчинників та зразка сполуки 1, що, як відомо, є сумішшю обох - поліморфної форми А та поліморфної форми В.

У кожному експерименті приблизно 0,5 г сполуки 1 диспергували в 5-10 мл розчинника у скляній колбі з кришкою, що закручується, з якорем магнітної мішалки. Після того суміш перемішували при 50 °C протягом близько 100 годин. Забезпечували охолодження суміші до 20 °C та потім фільтрували її на фільтрувальному папері у воронці Бюхнера під вакуумом. Відфільтровані тверді речовини висушували у вакуумній печі при 50-60 °C протягом приблизно 18 годин та аналізували за допомогою rXRD. У таблиці 8 нижче наведена одержувана поліморфна форма відповідно до застосовуваного типу розчинника.

Таблиця 8

Поліморфна форма, що була одержана при змішуванні форми В сполуки 1 у різних розчинниках

Розчинник	Одержана поліморфна форма
1-пропанол	В
Толуол	В
Метилциклогексан	В
н-бутилацетат	В

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 7

Відносна стабільність поліморфних форм А та В сполуки 1 за підвищеної температури

Експерименти по перетворенню форм проводили з використанням декількох органічних розчинників та зразка сполуки 1, що, як відомо, є сумішшю обох - поліморфної форми А та поліморфної форми В.

У кожному експерименті приблизно 0,7 г сполуки 1 диспергували у 1-4 мл розчинника у скляній колбі з кришкою, що закривається, з якорем магнітної мішалки. Після того суміш перемішували при 50 °С протягом близько 7 днів. Забезпечували повільне охолодження суміші до 20 °С та потім фільтрували її на фільтрувальному папері у воронці Бюхнера під вакуумом. Забезпечували випаровування залишкового розчинника у відфільтрованих твердих речовинах за кімнатної температури протягом декількох днів. Тверді речовини аналізували за допомогою рXRD. У таблиці 9 нижче вказана поліморфна форма, що була одержана відповідно до типу розчинника.

Таблиця 9

Поліморфна форма, що була одержана при змішуванні форми В сполуки 1 у різних розчинниках

Розчинник	Одержана поліморфна форма
Тетрагідрофуран	В
Етилацетат	В
Ацетонітрил	В

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 8

Відносна стабільність поліморфних форм А та В сполуки 1

Експерименти по перетворенню форм проводили з використанням ряду розчинників та зразка сполуки 1, що, як відомо, є сумішшю обох - поліморфної форми А та поліморфної форми В.

У кожному експерименті приблизно 0,6-0,8 г сполуки 1 диспергували в 4-10 мл розчинника у скляній колбі з кришкою, що закривається, з якорем магнітної мішалки. Після того суміш перемішували при 20 °С протягом близько 7 днів. Якір мішалки знімали та розчинник повільно видаляли за допомогою продування азоту через незакриту пробкою колбу протягом 17 днів. Тверді речовини аналізували за допомогою рXRD. У таблиці 10 нижче вказана поліморфна форма, що була одержана відповідно до типу розчинника.

Таблиця 10

Поліморфна форма, що була одержана при змішуванні форми В сполуки 1 у різних розчинниках

Розчинник	Одержана поліморфна форма
1-Пропанол	В
Толуол	В
н-бутилацетат	В

ПРИКЛАД ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК 9

Експерименти за методом диференційної сканувальної калориметрії

- 5 Диференційну сканувальну калориметрію використовували для вивчення кристалічних фаз різних зразків сполуки 1. Дані одержували за допомогою диференційного скануючого калориметра TA Instruments Q20-1220 Calorimeter (V24.2 Build 107) з використанням стандартної комірки (FC-03859). Зразки одержували відвішуванням 4-5 мг сполуки 1 у позолоченій чаші (Fauske and Associates, LLC, Берр-Ридж, Іллінойс; номер деталі DSC-M20).
- 10 Щільно обтискали чашу відповідною кришкою та зібраний тигель вставляли до калориметра. Пустий тигель такого самого типу одержували таким самим чином та вставляли як еталон. Після запуску інструменту, зразок спочатку врівноважували при 25 °C, а потім нагрівали зі швидкістю 2 °C/хв. до максимальної температури 225 °C.

- 15 На DSC термограмі поліморфної форми А сполуки 1, як було виявлено, спостерігається гостра ендотермічність плавлення з максимальним сигналом за температури приблизно 168 °C та теплотою плавлення 78 Дж/г.

- 20 На DSC термограмі поліморфної форми В сполуки 1, як було виявлено, спостерігається широка ендотермічність з максимальним сигналом за температури приблизно 148 °C та теплотою переходу 12 Дж/г, та гостра ендотермічність плавлення з максимальним сигналом за температури приблизно 168 °C та теплотою плавлення 75 Дж/г.

- 25 Ендотермічний перехід поліморфної форми В у поліморфну форму А вказує на енантіотропний зв'язок між двома формами, тобто поліморфна форма В є більш термодинамічно стабільною нижче температури переходу (приблизно 148 °C), а поліморфна форма А є більш термодинамічно стабільною вище температури переходу. Це впливає з правила температури переходу (див., наприклад, R. Hilfiker (ed.), "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", 2006, Wiley-VCH, Weinheim, Germany).

Склад/застосовність

- 30 Тверда форма сполуки 1 або суміш (тобто композиція), що містить тверду форму сполуки 1 з (b) щонайменше однією фунгіцидною сполукою, вибраною з пар, що змішуються, описаних у таблицях у даному документі, зазвичай буде використовуватися для забезпечення фунгіцидних активних інгредієнтів у наступних композиціях, тобто складах з щонайменше одним додатковим компонентом, вибраним з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких носіїв (тобто рідких середовищ, що несуть активні та, можливо, інші інгредієнти; що також називають рідкими розріджувачами). Інгредієнти складу або композиції
- 35 обирають таким чином, щоб вони відповідали фізичним властивостям активного інгредієнта, способу застосування та чинникам довкілля, таким як тип ґрунту, вологість та температура.

- 40 Суміші компонента (a) (тобто твердої форми сполуки 1) з компонентом (b) (наприклад, вибраним з таблиці А) та/або одним або декількома іншими біологічно активними сполуками або засобами (c) (тобто інсектицидами, іншими фунгіцидами, нематоцидами, акарицидами, гербіцидами та іншими біологічно активними засобами) можна складати за допомогою ряду способів, у тому числі:

- 45 (i) компонент (a), компонент (b) та необов'язково (c) одну або декілька інших біологічно активних сполук або засобів можна складати окремо та застосовувати окремо або застосовувати одночасно у відповідному ваговому співвідношенні, наприклад, у вигляді бакової суміші; або

(ii) компонент (a), компонент (b) та необов'язково (c) одну або декілька інших біологічно активних сполук або засобів можна складати разом у відповідному ваговому співвідношенні.

Придатні складі зазвичай включають як рідкі, так і тверді композиції. Рідкі композиції включають розчини (наприклад, здатні до емульгування концентрати), емульсії (у тому числі

мікроемульсії), дисперсії й суспензії, а також комбінації цих форм (наприклад, суспоемульсії). Вираження "суспензія", зокрема, ставиться до дисперсії частинок, які були стабілізовані шляхом додавання хімічної добавки для мінімізації або припинення осадження активного інгредієнта. У дисперсії або суспензії частинок (наприклад, у водному суспензійному концентраті та складах у формі олійної дисперсії) рідкий носій утворює безперервну рідку фазу, в якій дисперговані або суспендовані частинки (наприклад, твердої форми сполуки 1). У композиції, в якій суспензія або дисперсія частинок об'єднана з емульсією, яка містить другу (незмішувану) рідину (наприклад, склад у формі суспоемульсії), рідкий носій утворює безперервну рідку фазу, в якій не тільки суспендовані частинки, але також емульговані краплини (тобто переривчаста рідка фаза) другої рідини.

Дисперсії та суспензії можуть бути водними (тобто такими, що містять головним чином воду як рідкий носій) або неводними (тобто такими, що містять не змішувані з водою органічні сполуки, які зазвичай називають "олією", як рідкий носій) відповідно до природи рідкого носія, який утворює безперервну рідку фазу. Основні типи водних рідких композицій включають розчинні концентрати, суспензійні концентрати, капсульні суспензії, концентровані емульсії, мікроемульсії та суспоемульсії. Таким чином, у суспоемульсіях рідкий носій, який утворює безперервну рідку фазу, є водним (тобто містить воду як його основну складову), а незмішуваний з водою рідкий компонент емульгований у водному рідкому носії. Основні типи неводних рідких композицій включають концентрати, здатні до емульгування, концентрати, здатні утворювати мікроемульсії, концентрати, здатні до диспергування, та масляні дисперсії. Суспензійні концентрати містять частинки, дисперговані в безперервній рідкій фазі, та у разі додавання у воду існують як дисперсії частинок. Суспоемульсії та масляні дисперсії утворюють як дисперсії частинок, так і емульсії, які співіснують у разі додавання у воду, при цьому одна або декілька з цих фаз можуть містити активний інгредієнт. (У композиціях за даним винаходом дисперсії частинок містять тверду форму сполуки 1).

Основні типи твердих композицій включають пилоподібні препарати, порошки, гранули, пелети, дробинки, пастилки, таблетки, наповнені плівки (у тому числі покриття для насіння) тощо, які можуть бути здатними до диспергування у воді ("змочуваними") або водорозчинними. Плівки та покриття, утворені з плівкоутворювальних рідин, є особливо застосовними для обробки насіння на додаток до того, що в цілому вони застосовуються як у рідких, так і в твердих типах складів. Активні інгредієнти можна інкапсулювати (у тому числі мікроінкапсулювати), а потім складати в рідку суспензію або дисперсію або в твердий склад для захисту активного інгредієнта або для регульованого або сповільненого вивільнення активного інгредієнта, коли його застосовують щодо цільового об'єкта. Альтернативно, можна інкапсулювати (або "вкривати") весь склад, у тому числі активний інгредієнт. Шляхом інкапсулювання також можна регулювати або сповільнювати вивільнення активного інгредієнта. Висококонцентровані композиції можна одержувати та використовувати як проміжні сполуки для подальшого застосування в одержанні менш концентрованих рідких і твердих складів.

Слід відзначити варіант здійснення композиції, де гранули твердої композиції, що містить тверду форму сполуки 1, змішують з гранулами твердої композиції, що містить компонент (b). Ці суміші можна додатково змішувати з однією або декількома додатковими біологічно активними сполуками або засобами, наприклад, додатковими сільськогосподарськими захисними засобами. Альтернативно, два або більше сільськогосподарських захисних засобів (наприклад, компонент (a) твердої форми сполуки 1, компонент (b) сполуки, (c) сільськогосподарський захисний засіб, що відрізняється від компонентів (a) або (b)), можна об'єднувати у тверду композицію з одного набору гранул, яку потім змішують з одним або декількома наборами гранул твердих композицій, що містять один або декілька додаткових сільськогосподарських захисних засобів. Ці суміші гранул можуть відповідати загальному розкриттю суміші гранул з публікації патентної заявки за PCT WO 94/24861 або більш переважно ідеї однорідної суміші гранул з патенту US 6022552.

Перед розпилюванням склади для розпилення, як правило, розводять у придатному середовищі. Такі рідкі та тверді склади складають так, щоб їх легко було розчинити в розпилюваному середовищі, зазвичай воді. Об'єми розчинів для розпилювання можуть варіювати в діапазоні від приблизно одного до декількох тисяч літрів на гектар, але більш звичайно знаходяться в діапазоні від приблизно десяти до декількох сотень літрів на гектар. За допомогою води або іншого придатного середовища з розпилюваних складів можна приготувати бакову суміш для обробки листя шляхом авіаційного або наземного внесення, або для внесення в середовище вирощування рослини. Рідкі та сухі склади можна дозувати безпосередньо в системи краплинного зрошення або дозувати в борозну під час посіву. Рідкі та тверді склади можна застосовувати до насіння культур та іншої бажаної рослинності у вигляді обробки насіння

перед посівом для захисту коренів, що розвиваються, та інших підземних частин рослин та/або листя завдяки системному поглинанню.

Хоча тверді форми сполуки 1 згідно з даним винаходом можна застосовувати для одержання рідких розчинів, концентратів, здатних до емульгування, та емульсій шляхом об'єднання з розчинником, який розчиняє тверді форми, проте тверді форми можуть зберігати свої характерні ознаки у складених композиціях, які містять сполуку 1 у формі твердої речовини (наприклад, частинок). Фунгіцидні композиції за даним винаходом, де композиція містить щонайменше одну тверду форму сполуки 1, таким чином, включають рідкі композиції, що містять сполуку 1 у вигляді твердої речовини (наприклад, дисперсії, суспензії, суспоемульсії) та тверді композиції сполуки 1.

Незважаючи на те, що всі поліморфні форми та аморфні тверді форми сполуки 1 можна використовувати для одержання фунгіцидних композицій за даним винаходом, поліморфна форма В особливо придатна для складання фунгіцидних композицій, особливо рідких композицій, що мають відмінну фізичну, а також хімічну стабільність. Незважаючи на те, що всі поліморфні форми та аморфні тверді форми сполуки 1 є відносно стабільними (метастабільними) при виділенні та зберіганні за кімнатної температури, вони все ж є термодинамічно нестабільними відносно поліморфної форми В. Внаслідок цього вони за своєю природою схильні до перетворення на поліморфну форму В. Контакт з вологою, дія більш високих температур або довгі періоди часу можуть спровокувати перетворення на більш стабільну кристалічну форму. Контакт із розчинниками, як правило, також сприяє перетворенню кристалічних форм. Внаслідок цього рідкі композиції, що містять інші поліморфні форми, суміші поліморфних форм або аморфні тверді форми сполуки 1 особливо чутливі до спонтанної перекристалізації на поліморфну форму В. У зв'язку з мінімальним утворенням зародків та повільним ростом, кристали поліморфної форми В, що утворюються, будуть відносно нечисленними та великими. Це може призвести як до зниження біологічної ефективності, так і до збільшення осадження активного інгредієнта, оскільки висока біологічна активність і здатність до суспендування залежать від невеликого розміру частинок твердого активного інгредієнта, диспергованого в рідких композиціях. Використання поліморфної форми В для одержання композицій для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибовими патогенами, виключає ризик подальшої перекристалізації у композиціях. Також, склад, що містить менш стабільну кристалічну форму, ніж форма В, може змінювати свою біологічну активність під час зберігання, оскільки змінюється співвідношення кристалічних форм. Як правило, це вельми небажано, оскільки необхідні робочі витрати (кількість активного інгредієнта на гектар) будуть непередбачувано змінюватися. Відповідно, слід відзначити композицію для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибовими патогенами, що, за даним винаходом, містить поліморфну форму В сполуки 1.

Приклад одержання 9 показує як приклад нестабільний склад, одержаний з поліморфної форми А. Ілюстративний склад міг призводити до зменшеної біологічної активності внаслідок втрати активного фунгіциду у розпалюваному складі й/або забивання устаткування внаслідок великого розміру частинок твердих речовин, що ростуть та осаджуються.

Як рідкі, так і тверді склади, які містять щонайменше одну тверду форму сполуки 1, як правило, будуть містити ефективні кількості активного інгредієнта, твердого розріджувача або рідкого носія та поверхнево-активної речовини в наступних приблизних діапазонах, які в сумі дають 100 вагових відсотків. Загальні діапазони кількостей компонентів - активного інгредієнта (тобто твердої форми сполуки 1 та необов'язково інших активних інгредієнтів), розріджувача та поверхнево-активних компонентів - у композиції відповідно до даного винаходу, яка містить щонайменше одну тверду форму сполуки 1, є наступними.

	Ваговий відсоток		
	Активний інгредієнт	Розріджувач	Поверхнево-активна речовина
Здатні до диспергування у воді та водорозчинні гранули, таблетки та порошки	0,001-90	0-99,999	0-15
Масляні дисперсії, суспензії, емульсії, розчини (в тому числі здатні до емульгування концентрати)	1-50	40-99	0-50
Пилоподібні препарати	1-25	70-99	0-5
Гранули та пелети	0,001-99	5-99,999	0-15
Концентровані композиції	90-99	0-10	0-2

Тверді розріджувачі включають, наприклад, глини, такі як бентоніт, монтморилоніт, атапульгіт та каолін, гіпс, целюлозу, діоксид титану, оксид цинку, крохмаль, декстрин, цукри (наприклад, лактозу, сахарозу), діоксид кремнію, тальк, слюду, діатомову землю, сечовину, карбонат кальцію, карбонат та бікарбонат натрію та сульфат натрію. Типові тверді розріджувачі описано у Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Рідкі розріджувачі включають, наприклад, воду, N,N-диметилалканамиди (наприклад, N,N-диметилформамід), лімонен, диметилсульфоксид, N-алкілпіролідони (наприклад, N-метилпіролідон), етиленгліколь, триетиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, поліпропіленгліколь, пропіленкарбонат, бутіленкарбонат, парафіни (наприклад, світлі мінеральні масла, нормальні парафіни, ізопарафіни), алкілбензоли, алкілнафталіни, гліцерин, триацетат гліцерину, сорбіт, триацетин, ароматичні вуглеводні, деароматизовані аліфатичні сполуки, алкілбензоли, алкілнафталіни, кетони, такі як циклогексанон, 2-гептанон, ізофорон та 4-гідрокси-4-метил-2-пентанон, ацетати, такі як ізоамілацетат, гексилацетат, гептилацетат, октилацетат, нонілацетат, тридецилацетат та ізоборнілацетат, інші естери, такі як алкіловані естери молочної кислоти, естери двохосновних кислот та γ -бутиролактон, та спирти, які можуть бути лінійними, розгалуженими, насиченими або ненасиченими, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропіловий спирт, н-бутанол, ізобутиловий спирт, н-гексанол, 2-етилгексанол, н-октанол, деканол, ізодециловий спирт, ізооктадеканол, цетиловий спирт, лауриловий спирт, тридециловий спирт, олеїловий спирт, циклогексанол, тетрагідрофурфуріловий спирт, діацетоновий спирт та бензиловий спирт. Рідкі розріджувачі також включають естери гліцерину і насичених і ненасичених жирних кислот (зазвичай C₆-C₂₂), такі як олії з насіння та плодів рослин (наприклад, олію з оливи, рицини, льону, сезаму, кукурудзи (маїсу), арахісу, соняшнику, насіння винограду, сафлори, насіння бавовнику, сої, рапсу, кокосу та ядер кокосового горіха), жири, тваринного походження (наприклад, яловичий тваринний жир, свинячий тваринний жир, сало, жир з печінки тріски, риб'ячий жир) та їх суміші. Рідкі розріджувачі також включають алкіловані жирні кислоти (наприклад, метиловані, етиловані, бутиловані), де жирні кислоти можна одержувати шляхом гідролізу естерів гліцерину з рослинних та тваринних джерел, та можна очищати дистиляцією. Типові рідкі розріджувачі описані у Marsden, Solvents Guide, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

Тверді та рідкі композиції за даним винаходом часто містять одну або декілька поверхнево-активних речовин. При додаванні до рідини поверхнево-активні речовини (також відомі як "поверхнево-активні засоби") переважно модифікують, найчастіше зменшують, поверхневий натяг рідини. В залежності від природи гідрофільних та ліпофільних груп у молекулі поверхнево-активної речовини, поверхнево-активні речовини можуть бути придатними в якості змочувальних засобів, диспергаторів, емульгаторів або протиспінювальних засобів.

Поверхнево-активні речовини можна класифікувати як неіонні, аніонні або катіонні. Неіонні поверхнево-активні речовини, застосовні для композицій за даним винаходом, включають, без обмеження, алкоксилати спиртів, такі як алкоксилати спиртів на основі природних та синтетичних спиртів (які можуть бути розгалуженими або лінійними) та одержані зі спиртів та етиленоксиду, пропіленоксиду, бутіленоксиду або їхніх сумішей; етоксилати амінів, алканоламіди та етоксировані алканоламіди; алкоксировані тригліцериди, такі як етоксировані соєва, рицинова та рапсова олії; алкоксилати алкілфенолів, такі як етоксилати октилфенолу, етоксилати нонілфенолу, етоксилати динонілфенолу та етоксилати додецилфенолу (одержані з фенолів та етиленоксиду, пропіленоксиду, бутіленоксиду або їхніх сумішей); блок-співполімери, одержані з етиленоксиду або пропіленоксиду, та "обернені" блок-співполімери, в яких кінцеві блоки одержані з пропіленоксиду; етоксировані жирні кислоти; етоксировані естери жирних

кислот та масла; етоксировані метилові естери; етоксирований тристирилфенол (у тому числі одержаний з етиленоксиду, пропіленоксиду, бутиленоксиду або їхніх сумішей); естери жирних кислот, естери гліцерину, похідні ланоліну, поліетоксировані естери, такі як поліетоксировані естери сорбітану та жирних кислот, поліетоксировані естери сорбіту та жирних кислот і поліетоксировані естери гліцерину та жирних кислот; інші похідні сорбітану, такі як естери сорбітану; полімерні поверхнево-активні речовини, такі як статистичні співполімери, блок-співполімери, алкідні смоли на основі PEG (поліетиленгліколю), прищені або гребенеподібні полімери та зіркоподібні полімери; поліетиленгліколи (PEG); естери поліетиленгліколю та жирних кислот; поверхнево-активні речовини на основі кремнійорганічних сполук та похідні цукрів, такі як естери сахарози, алкілполіглікозиди та алкілполісахариди.

Застосовні аніонні поверхнево-активні речовини включають, без обмеження, алкіларилсульфонові кислоти та їх солі; карбоксировані етоксилати спиртів або алкілфенолів; дифенілсульфонатні похідні; лігнін та похідні лігніну, такі як лігносульфонати; малеїнову або бурштинову кислоти або їх ангідриди; олефісульфонати; естери фосфорної кислоти, такі як естери фосфорної кислоти та алкоксилатів спиртів, естери фосфорної кислоти та алкоксилатів алкілфенолів та естери фосфорної кислоти та етоксилатів стирилфенолу; білкові поверхнево-активні речовини; похідні саркозину; сульфат етеру стирилфенолу; сульфати та сульфонати масел та жирних кислот; сульфати та сульфонати етоксированих алкілфенолів; сульфати спиртів; сульфати етоксированих спиртів; сульфонати амінів та амідів, такі як N,N-алкілтаурати; сульфонати бензолу, кумолу, толуолу, ксилолу та додецилтридецилбензолів; сульфонати конденсованих нафталінів; сульфонати нафталіну та алкілнафталіну; сульфонати фракціонованих нафтопродуктів; сульфосукцинамат та сульфосукцинат, а також їх похідні, такі як діалкілсульфосукцинатні солі.

Застосовні катіонні поверхнево-активні речовини включають, без обмеження, амід та етоксировані амідів; аміни, такі як N-алкілпропандіаміни, трипропілентриаміни та дипропілентетрааміни, та етоксировані аміни, етоксировані діаміни та пропоксировані аміни (одержані з амінів та етиленоксиду, пропіленоксиду, бутиленоксиду або їхніх сумішей); солі амінів, такі як аміноацетати та солі діамінів; четвертинні солі амонію, такі як прості четвертинні солі, етоксировані четвертинні солі та дичетвертинні солі; а також аміноксиди, такі як алкілдиметиламіноксиди та біс-(2-гідроксietил)алкіламіноксиди.

Також придатними для композицій за даним винаходом є суміші неіонних та аніонних поверхнево-активних речовин або суміші неіонних та катіонних поверхнево-активних речовин. Неіонні, аніонні та катіонні поверхнево-активні речовини та їх рекомендовані шляхи застосування розкриті в багатьох опублікованих літературних джерелах, у тому числі в McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, щорічних американських та міжнародних виданнях, які публікуються McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; та A. S. Davidson and B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Композиції за даним винаходом також можуть містити допоміжні речовини та добавки складу, відомі фахівцям у даній галузі як допоміжні засоби складу (деякі з яких можна вважати такими, що також функціонують як тверді розріджувачі, рідкі розріджувачі або поверхнево-активні речовини). Такі допоміжні речовини й добавки для складу можуть регулювати pH (буфери), піноутворення під час виробництва (протипінні засоби, такі як поліорганосилоксани), осадження активних інгредієнтів (суспендувальні засоби), в'язкість (тиксотропні або псевдопластичні загусники), ріст мікроорганізмів у тарі (протимікробні засоби), заморожування продуктів (антифризи), колір (дисперсії барвників/пігментів), змивання (плінкоутворювачі або склеювальні речовини), випаровування (сповільнювачі випаровування) та інші властивості складу. Плівкоутворювачі включають, наприклад, полівінілацетати, співполімери полівінілацетату, співполімер полівінілпіролідону та вінілацетату, полівінілові спирти, співполімери полівінілових спиртів та воски. Приклади допоміжних речовин та добавок для складу включають перелічені в McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, щорічних міжнародних та північно-американських виданнях, які публікуються McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; та в публікації PCT WO 03/024222.

Тверді форми сполуки 1 та будь-які інші активні інгредієнти зазвичай включають в композиції за даним винаходом шляхом розчинення активного інгредієнта в розчиннику або подрібнення в рідкому або сухому розріджувачі. Розчини, у тому числі здатні до емульгування концентрати, можна одержати за допомогою простого перемішування інгредієнтів. Якщо розчинник рідкої композиції, призначеної для застосування як здатний до емульгування концентрат, не змішується з водою, то для емульгування розчинника, що містить активну речовину, при

розведенні водою зазвичай додають емульгатор. Мокрий помел зависей активного інгредієнта з діаметром частинок до 2000 мкм можна проводити із застосуванням млинів для розмелювання в середовищі з одержанням частинок із середнім діаметром менше 3 мкм. Для суспензійних концентратів та масляних дисперсій зазвичай потрібний розмір частинок активного інгредієнта від 0,1 до 3 мкм. З водних зависей можна одержати кінцеві суспензійні концентрати (див., наприклад, US 3060084), або їх можна додатково піддавати розпилювальному сушінню з одержанням гранул, здатних до диспергування у воді. Для сухих складів зазвичай потрібні способи сухого помелу (молоткові або повітряні млини), при яких отримують частинки середнього діаметру у діапазоні від 2 до 10 мкм. Розмір частинок можна гомогенізувати застосуванням стадії додаткового просіювання. Пилоподібні препарати та порошки можна одержати шляхом змішування та подрібнення (наприклад, за допомогою молоткового млина або струменевого млина). Гранули та пелети можна одержати за допомогою розпилювання активного матеріалу на попередньо одержані гранульовані носії або шляхом методик агломерації. Див. Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, December 4, 1967, pages 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 і далі, та WO 91/13546. Пелети можна одержати, як описано в патентному документі US 4172714. Здатні до диспергування у воді та водорозчинні гранули можна одержати, як повідомляється в патентному документі США № 4144050, патентному документі US 3920442 та патентному документі DE 3246493. Таблетки можна одержувати, як зазначено в US 5180587, US 5232701 та US 5208030. Плівки можна одержати, як повідомляється в патентному документі GB 2095558 та патентному документі US 3299566.

Бажаний діапазон розміру частинок для технічної твердої форми сполуки 1 складає 100-300 мкм для легкості обробки під час фільтрування та сушки. Технічну тверду форму сполуки потім можна помолоти, подрібнити або просіяти для отримання розмірів, потрібних для бажаного складу.

Розподіл розміру частинок поліморфної форми В можна визначити за допомогою аналізатора розміру частинок на основі лазерної дифракції, оптичної світової мікроскопії або аналітичного просіювання. Визначають параметри розподілу частинок D10, D50 та D90, де D50 становить медіанний розмір частинок розподілу, тобто 50 % частинок є меншими та 50 % є більшими, ніж цей розмір. Аналогічно, D90 означає розмір частинок, за якого 90 % всіх частинок мають розмір, менший за даний розмір.

Частинки поліморфної форми В 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну можна одержати так, щоб вони мали розподіл частинок за розміром D90 500 мкм або менше, або 480 мкм або менше, або 460 мкм або менше, або 440 мкм або менше, або 420 мкм або менше, або 400 мкм або менше, або 380 мкм або менше, або 360 мкм або менше, або 340 мкм або менше, або 320 мкм або менше, або 300 мкм або менше, або 280 мкм або менше, або 260 мкм або менше, або 240 мкм або менше, або 220 мкм або менше, або 200 мкм або менше, або 180 мкм або менше, або 160 мкм або менше, або 140 мкм або менше, або 120 мкм або менше, або 100 мкм або менше, або 80 мкм або менше, або 60 мкм або менше, або 40 мкм або менше, або 20 мкм або менше, або 10 мкм або менше, або 5 мкм або менше, або 1 мкм або менше.

Частинки поліморфної форми В можна одержати так, щоб вони мали розподіл частинок за розміром D50 400 мкм або менше, 380 мкм або менше, або 360 мкм або менше, або 340 мкм або менше, або 320 мкм або менше, або 300 мкм або менше, або 280 мкм або менше, або 260 мкм або менше, або 240 мкм або менше, або 220 мкм або менше, або 200 мкм або менше, або 180 мкм або менше, або 160 мкм або менше, або 140 мкм або менше, або 120 мкм або менше, або 100 мкм або менше, або 80 мкм або менше, або 70 мкм або менше, або 60 мкм або менше, або 50 мкм або менше, або 45 мкм або менше, або 40 мкм або менше, або 35 мкм або менше, або 30 мкм або менше, або 25 мкм або менше, або 20 мкм або менше, або 15 мкм або менше, або 10 мкм або менше, або 5 мкм або менше, або 1 мкм або менше.

Згідно з фармакопейною конвенцією Сполучених Штатів, на основі кумулятивного розподілу можна встановити наступні параметри. $QR(X)$ = кумулятивний розподіл частинок з розміром менше або рівним X (у мкм), де R відображає тип розподілу (наприклад, 3 для об'єму). Таким чином $Q3(X) = 0,5$, коли $X = X_{50}$ (медіанний розмір частинок: 50 % частинок є меншими та 50 % частинок є більшими).

Частинки поліморфної форми В 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну можна одержати так, щоб вони мали кумулятивний розподіл на основі об'єму $Q3(X)$ (X у мкм) $Q3(355) < 0,50$; або $Q3(180) < 0,50$ та $Q3(355) \geq 0,50$; або $Q3(125) < 0,50$ та $Q3(180) \geq 0,50$; або $Q3(75) < 0,50$ та $Q3(125) \geq 0,50$; або $Q3(10) < 0,50$ та $Q3(75) \geq 0,50$; або $Q3(10) \geq 0,50$.

Щоб отримати додаткову інформацію стосовно галузі одержання складів, див. T.S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" in Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks and T.R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. Див. також US 3235361, від стовпчика 6, рядка 16 до стовпчика 7, рядка 19 та приклади 10-41; US 3309192, від стовпчика 5, рядка 43 до стовпчика 7, рядка 62 та приклади 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 та 169-182; US 2891855, від стовпчика 3, рядка 66 до стовпчика 5, рядка 17 та приклади 1-4; Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pages 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; та Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

Без додаткового уточнення мається на увазі, що фахівець у даній галузі, користуючись попереднім описом складу, може використовувати даний винахід у повному його обсязі. Таким чином, наступні приклади складу розцінюються тільки як ілюстративні та не обмежують дане розкриття будь-яким чином. Усі процентні відношення є ваговими і всі склади одержують з використанням традиційних способів.

Приклад складу А

Висококонцентрований концентрат

поліморфна форма В сполуки 1	98,5 %
аерогель діоксиду кремнію	0,5 %
синтетичний аморфний дрібнодисперсний діоксид кремнію	1,0 %

20 Приклад складу В

Змочуваний порошок

поліморфна форма В сполуки 1	65,0 %
додецилфеніловий етер поліетиленгліколю	2,0 %
лігносульфонат натрію	4,0 %
алюмосилікат натрію	6,0 %
монтморилоніт (обпалений)	23,0 %

Приклад складу С

Гранула

поліморфна форма В сполуки 1	10,0 %
гранули атапульгіту (слабколетка речовина, 0,71/0,30 мм; U.S.S. за стандартом США № 25–50)	90,0 %

25

Приклад складу D

Екструдована пелета

поліморфна форма В сполуки 1	25,0 %
безводний сульфат натрію	10,0 %
неочищений лігносульфонат кальцію	5,0 %
алкілнафталінсульфонат натрію	1,0 %
кальцієво-магнієвий бентоніт	59,0 %

Приклад складу E

30

Здатний до емульгування концентрат

поліморфна форма В сполуки 1	10,0 %
поліоксіетиленсорбітан гексаолеат	20,0 %
метиловий естер C ₆ -C ₁₀ -жирної кислоти	70,0 %

Приклад складу F

Мікроемульсія	
поліморфна форма В сполуки 1	5,0 %
співполімер полівінілпіролідону та вінілацетату	30,0 %
алкілполіглікозид	30,0 %
гліцерил моноолеат	15,0 %
вода	20,0 %

Приклад складу G

Обробка насіння	
поліморфна форма В сполуки 1	20,00 %
співполімер полівінілпіролідону та вінілацетату	5,00 %
кислий монтан-віск	5,00 %
лігносульфонат кальцію	1,00 %
блок-співполімери поліоксіетилену та поліоксипропілену	1,00 %
стеариловий спирт (POE 20)	2,00 %
поліорганосилан	0,20 %
фарбувальна речовина - червоний барвник	0,05 %
вода	65,75 %

5

Приклад складу H

Паличка-добриво	
поліморфна форма В сполуки 1	2,50 %
співполімер піролідону та стиролу	4,80 %
тристирилфеніл-16-етоксилат	2,30 %
тальк	0,80 %
кукурудзяний крохмаль	5,00 %
добриво з повільним вивільненням Nitrophoska® Permanent 15-9-15 (BASF)	36,00 %
каолін	38,00 %
вода	10,60 %

Приклад I

10

Концентрат суспензії	
поліморфна форма В сполуки 1	35,0 %
блок-співполімер бутилполіоксіетилену та поліпропілену	4,0 %
співполімер стеаринової кислоти та поліетиленгліколю	1,0 %
акриловий полімер стиролу	1,0 %
ксантанова камедь	0,1 %
пропіленгліколь	5,0 %
протиспінювач на основі силікону	0,1 %
1,2-бензизотіазолін-3-он	0,1 %
вода	53,7 %

Приклад J

Емульсія у воді

поліморфна форма В сполуки 1	10,0 %
блок-співполімер бутилполіоксіетилену та поліпропілену	4,0 %
співполімер стеаринової кислоти та поліетиленгліколю	1,0 %
акриловий полімер стиролу	1,0 %
ксантанова камедь	0,1 %
пропіленгліколь	5,0 %
протиспінювач на основі силікону	0,1 %
1,2-бензизотіазолін-3-он	0,1 %
вуглеводень на основі ароматичних сполук нафти	20,0
вода	58,7 %

Приклад К

Масляна дисперсія

поліморфна форма В сполуки 1	25,0 %
поліоксіетиленсорбіт гексаолеат	15 %
органічно модифікована бентонітова глина	2,5 %
метиловий естер жирної кислоти	57,5 %

5

Приклад L

Суспоемульсія

поліморфна форма В сполуки 1	15,0 %
блок-співполімер бутилполіоксіетилену та поліпропілену	4,0 %
співполімер стеаринової кислоти та поліетиленгліколю	1,0 %
акриловий полімер стиролу	1,0 %
ксантанова камедь	0,1 %
пропіленгліколь	5,0 %
протиспінювач на основі силікону	0,1 %
1,2-бензизотіазолін-3-он	0,1 %
вуглеводень на основі ароматичних сполук нафти	20,0 %
вода	53,7 %

10 Склади часто розбавляють водою з утворенням водних композицій перед застосуванням. Водні композиції для прямого застосування щодо рослини або її частини (наприклад, композиції у резервуарі розпилювача) зазвичай містять щонайменше приблизно 1 ррт або більше (наприклад, від 1 ррт до 100 ррт) фунгіцидно активних сполук згідно з даним винаходом.

15 Композиції за даним винаходом придатні як засоби контролю захворювань рослин. Таким чином, даний винахід додатково передбачає спосіб контролю захворювань рослини, спричинених грибовими патогенами рослин, який включає застосування щодо рослини або її частини, що мають бути захищені, або щодо насінини рослини, або щодо її вегетативної одиниці розмноження, що має бути захищена, ефективною кількістю композиції за даним винаходом (наприклад, композиції, що містить компонент (а), або компоненти (а) та (b), або компоненти (а), (b) та (с)). Цей аспект даного винаходу можна також описати як спосіб захисту

20 рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибовими патогенами, який включає застосування фунгіцидно ефективною кількістю композиції за даним винаходом щодо рослини (або її частини) або насінини рослини (безпосередньо або через оточуюче середовище (наприклад, середовище для вирощування) рослини або насінини рослини).

25 Тверду форму сполуки 1 компонента (а) із сполуками компонента (b) та/або (с) одну або декілька інших біологічно активних сполук або засобів можна застосовувати щодо рослин (тобто агрономічних та неагрономічних), які містять генетичний матеріал, введений шляхом генної інженерії (тобто трансгенний), або модифікованих мутагенезом для забезпечення корисних ознак. Приклади таких ознак включають толерантність до гербіцидів, стійкість до рослинорозрушувальних шкідників (наприклад, комах, кліщів, попелиць, павуків, нематод, равликів, фітопатогенних

30 грибів, бактерій та вірусів), поліпшений ріст рослин, підвищену толерантність до несприятливих умов вирощування, таких як висока або низька температури, низька або висока вологість ґрунту та сильна засоленість, посилене цвітіння або плодоношення, збільшену врожайність, більш швидке дозрівання, вищу якість та/або харчову цінність зібраного продукту або поліпшену

здатність зібраних продуктів до зберігання або обробки. Трансгенні рослини можуть бути модифіковані для експресії багатьох ознак. Приклади рослин, що містять ознаки, забезпечені за допомогою генної інженерії або мутагенезу, включають сорти кукурудзи, бавовника, сої та картоплі, що експресують інсектицидний токсин *Bacillus thuringiensis*, такі як YIELD GARD®, KnockOut®, StarLink®, Bollgard®, NuCOTN® та NewLeaf®, та толерантні до гербіцидів сорти кукурудзи, бавовника, сої та рапсу, такі як Roundup Ready®, Liberty Link®, IMI®, STS® та Clearfield®, а також культури, що експресують N-ацетилтрансферазу (GAT) для забезпечення стійкості до гербіциду гліфосату, або культури, що містять ген HRA, що забезпечує стійкість до гербіцидів, що інгібують ацетолактатсинтазу (ALS). Тверді форми сполуки 1 та їхні композиції можуть синергічно взаємодіяти з ознаками, введеними за допомогою генної інженерії або модифікованими мутагенезом, посилюючи, таким чином, фенотипічну експресію або ефективність цих ознак, або підвищуючи ефективність контролю захворювання рослини за допомогою сполук та композицій за даним винаходом. Зокрема, тверді форми сполуки 1 та їхні композиції можуть синергічно впливати на фенотипічну експресію білків або інших природних продуктів, токсичних для грибкових патогенів, із забезпеченням ефективного контролю грибкового захворювання, що перевищує адитивний.

Композиції за даним винаходом також необов'язково можуть містити поживні елементи для рослин, наприклад, композиція добрива містить щонайменше один поживний елемент для рослин, вибраний з азоту, фосфору, калію, сірки, кальцію, магнію, заліза, міді, бору, марганцю, цинку та молібдену. Варті уваги композиції, що містять щонайменше одну композицію добрива, яка містить щонайменше один поживний елемент для рослин, вибраний з азоту, фосфору, калію, сірки, кальцію та магнію. Композиції за даним винаходом, які додатково містять щонайменше один поживний елемент для рослин, можуть бути у формі рідин або твердих речовин. Варто відзначити тверді склади у формі гранул, невеликих паличок або таблеток. Тверді склади, що містять композицію добрива, можна одержати за допомогою змішування сполуки або композиції за даним винаходом з композицією добрива разом з інгредієнтами для складання та наступного одержання складу за допомогою таких способів, як грануляція або екструзія. Альтернативно, тверді склади можна одержати за допомогою розпилювання розчину або суспензії сполуки або композиції за даним винаходом в леткому розчиннику на попередньо одержану композицію добрива у формі стабільних за розмірами сумішей, наприклад, гранул, невеликих паличок або таблеток, а потім випарювання розчинника.

Контроль захворювань рослин зазвичай супроводжується застосуванням ефективної кількості композиції за даним винаходом (наприклад, що містить компонент (а) або суміш компонентів (а), (b) та необов'язково (с)), як правило, у вигляді складеної композиції або до, або після зараження, щодо частини рослини, що має бути захищена, таку як корені, стебла, листя, плоди, насіння, бульби або цибулини, або щодо середовища (ґрунту або піску), у якому вирощуються рослини, що мають бути захищені. Компонент (а) або його суміші також можна застосовувати щодо насіння для захисту насіння та паростків, що проростають з насіння. Суміші також можна застосовувати через поливну воду, якою поливають рослини. Контроль патогенів, що виявляють активність після збору врожаю та інфікують продукцію до збору врожаю, зазвичай здійснюється шляхом застосування у польових умовах композиції за даним винаходом та у випадках, коли зараження трапляється після збору урожаю, при цьому композицію можна застосовувати щодо зібраного врожаю у вигляді просочень, спреїв, засобів для окурювання, оброблених обгортки або вкладок у коробках.

На придатні норми застосування (наприклад, фунгіцидно ефективні кількості) компонента (а) (тобто твердої форми сполуки 1) так само, як на придатні норми застосування (наприклад, біологічно ефективні кількості, фунгіцидно ефективні кількості або інсектицидно ефективні кількості) компонентів (b) та необов'язково (с) за даним винаходом можуть впливати багато факторів оточуючого середовища, та їх варто визначати при фактичних умовах застосування. Листя зазвичай можна захистити при обробці за норми від менше приблизно 1 г/га до приблизно 5000 г/га активних інгредієнтів. Насіння та паростки зазвичай можна захистити обробкою насіння приблизно від 0,1 до приблизно 10 г на кілограм насіння; та вегетативні одиниці розмноження (наприклад, відводки та бульби) зазвичай можна захистити, коли одиницю розмноження обробляють приблизно від 0,1 до приблизно 10 г на кілограм одиниць розмноження. Фахівець у даній галузі може легко визначити шляхом простого експерименту норми застосування компонента (а), його сумішей та композицій, що містять конкретні комбінації активних інгредієнтів за даним винаходом, необхідні для забезпечення бажаного спектру захисту рослин, контролю захворювань рослин та, необов'язково, інших шкідників рослин.

Тверді форми споруки 1, особливо ефективні для контролю захворювань рослин, спричинених грибовими патогенами, зокрема з класів Basidiomycete та Ascomycete. Поєднання цих сполук з іншими фунгіцидними сполуками може забезпечувати контроль захворювань, спричинених широким спектром грибових патогенів рослин з класів Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete та Deuteromycete. Відповідно, за допомогою сумішей та композицій, описаних у даному документі, можна контролювати широкий спектр захворювань рослин, патогенів надземних частин сільськогосподарських рослин, що включають: зернові злакові культури, такі як пшениця, ячмінь, овес, жито, тритикале, рис, кукурудза, сорго та просо; лозові культури, такі як столові та винні сорти винограду; польові культури, такі як рапс (канола), соняшник; цукровий буряк, цукровий очерет, соя, арахіс (земляний горіх), тютюн, люцерна, конюшина, трилисник, леспедеца та віка; зерняткові плоди, такі як яблука, груші, яблуні, мушмула, глід та айва; кісточкові фрукти, такі як персики, вишні, сливи, абрикоси, нектарини та мигдаль; цитрусові фрукти, такі як лимони, лайми, апельсини, грейпфрути, мандарин (танжерин) та кумкват; кореневі та бульбові овочі та польові культури (і їх надземні частини), такі як артишок, столовий та цукровий буряк, морква, маніока, імбир, женьшень, хрін, пастернак, картопля, редис, бруква, соловка картопля, ріпа та ямс; цибулеві овочі, такі як часник, цибуля-порей, цибуля-шалот; та листові овочі, такі як рукола (ерука), селера, селера, крес-салат, цикорій (ескаріоль), фенхель, кочаний та листовий салат, петрушка, радикіо (червоний цикорій), ревінь, шпинат та мангольд; капустяні (кочанні) листові овочі, такі як броколі, капуста польова (суріпиця), брюсельська капуста, капуста огородна, китайська капуста, цвітна капуста, браунколь, капуста, кольрабі, гірчиця та зелень; бобових овочів (соковитих або висушуваних), такі як люпин, квасоля (*Phaseolus* spp.) (у тому числі кормовий біб, квасоля звичайна, квасоля лімська, турецький біб, квасоля пінта, квасоля багатоквіткова, лущильні сорти квасолі, тепарі та воскова квасоля), квасоля (*Vigna* spp.) (у тому числі адзукі, спаржа, кругло насінний горох, голубиний горох, китайський довгий біб, коров'ячий горох, лагута, мот, маш, рисовий біб, вігна китайська, біб урид та коров'ячий біб), кінський біб (фава), нут (баранячий горох), х'юар, канавалія мечевидна, лаблб, чечевиця та горох (*Pisum* spp.) (у тому числі карликовий горох, огородний цукровий горох, англійський горох, горох польовий, садовий горох, зелений горошок, стручковий горох, цукровий горох, голуб'ячий горох та соя); плодові овочі, такі як баклажан, фізаліс (*Physalis* spp.), пепіно та перець (у тому числі болгарський перець, перець чилі, столовий, перець, солодкий перець; мексиканський томат та томат); гарбузові овочеві культури, такі як чайот (плоди), китайський восковий гарбуз (зимова диня), кавун кормовий, огірок, ангурія, їстівний пляшковий гарбуз (у тому числі лагенарія, кукуца, люффа, та люффа гострореберна), *Momordica* spp. (у тому числі момордика бальзамічна, момордика харанція, гірка диня та китайський огірок), мускусна диня (включаючи канталупу та гарбуз), гарбуз звичайний та гарбуз крупноплідний (у тому числі гарбуз мускатний, гарбуз кормовий, гігантський гарбуз, жолудяний гарбуз, гарбуз спагеті) та кавун; ягоди, такі як ожина (у тому числі бінгберрі (*bingleberry*), бойзенова ягода, ожина сиза, лоуберрі (*lowberry*), маріонберрі (*marionberry*), олалліберрі (*olallieberry*) та янгберрі (*youngberry*)), лохина, журавлина, смородина, бузина, агрус, чорниця, логанова ягода, малин та полуниця; горіхи, такі як мигдаль, буковий горіх, бразильський горіх, сірий горіх, кешью, каштан, каштан низькорослий, фундук (лісовий горіх), горіх гікорі, горіх макадамія, карія пекан та волоський горіх; та тропічні фрукти та інші культури, такі як банани, банани їстівні, манго, кокоси, папайя, гуава, авокадо, лічі, агава, кава, какао, цукровий очерет, олійна пальма, кунжут, гевея та спеції; волоконні сільськогосподарські культури, такі як бавовна, льон та конопля; газонних трав (у тому числі газонних трав теплого та холодного сезонів), такі як мітлиця, тонконіг, августинова трава, костриця очеретяна та бермудська трава.

Ці патогени включають: ооміцети, у тому числі патогени з роду *Phytophthora*, такі як *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* та *Phytophthora capsici*, патогени *Pythium*, такі як *Pythium aphanidermatum*, і патогени із сімейства *Peronosporaceae*, такі як *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp. (в тому числі *Peronospora tabacina* та *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp. (в тому числі *Pseudoperonospora cubensis*) та *Bremia lactucae*; Ascomycetes, в тому числі *Alternaria*, такі патогени, як *Alternaria solani* та *Alternaria brassicae*, *Guignardia*, такі патогени, як *Guignardia bidwelli*, *Venturia*, такі патогени, як *Venturia inaequalis*, *Septoria*, такі патогени, як *Septoria nodorum* та *Septoria tritici*, такі патогени, що викликають справжню борошністу росу, як *Blumeria* spp. (в тому числі *Blumeria graminis*) та *Erysiphe* spp. (в тому числі *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necator*, *Sphaerotheca fuliginea* та *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Botrytis* такі патогени, як *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, *Sclerotinia* такі патогени, як *Sclerotinia sclerotiorum* та *Sclerotinia minor*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, *Helminthosporium* такі патогени, як *Helminthosporium tritici repentis*, *Pyrenophora teres*, такі

патогени, що викликають антракноз, як *Glomerella* або *Colletotrichum* spp. (такі як *Colletotrichum graminicola* та *Colletotrichum orbiculare*), та *Gaeumannomyces graminis*; базидіоміцети, в тому числі такі, що викликають сажку, *Puccinia* spp. (такі як *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* та *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* та *Phakopsora pachyrhizi*; інші патогени, в тому числі *Rhizoctonia* spp. (такі як *Rhizoctonia solani* та *Rhizoctonia oryzae*); *Fusarium*, такі патогени, як *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* та *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* та *Cercospora beticola*; *Rutstroemia floccosum* (також відомий як *Sclerotinia homoeocarpa*); *Rhizopus* spp. (такі як *Rhizopus stolonifer*); *Aspergillus* spp. (такі як *Aspergillus flavus* та *Aspergillus parasiticus*); та інші роди та види близько пов'язані з цими патогенами. Зазвичай патогени розглядають як захворювання, і, таким чином, слово "патоген" у попередньому реченні також означає захворювання, спричинене даним патогеном. Точніше, захворювання рослин викликаються патогенами. Тобто, наприклад, захворювання справжньої борошнистої роси являють собою захворювання, спричинені патогенами борошнистої роси, захворювання, спричинені *Septoria* являють собою захворювання рослин, спричинені патогенами з роду *Septoria*, та захворювання сажки являють собою захворювання, спричинені патогенами сажки. Певні фунгіцидні сполуки також є бактерицидними, та таким чином, на додаток до їх фунгіцидної активності, композиції та комбінації також можуть виявляти активність проти бактерій, таких як *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae* та інших пов'язаних видів. Крім того, тверді форми сполуки 1, а також їхні суміші та композиції згідно з даним винаходом є придатними для обробки від захворювань, що виявляються після збору урожаю, спричинених грибами та бактеріями. Ці інфекції можуть виникати до, під час і після збору врожаю. Наприклад, інфекції можуть виникати до збору врожаю, а потім залишаються неактивними до деякого моменту часу в ході дозрівання (наприклад, у хазяїна починаються такі зміни в тканинах, що інфекція може розвиватися); інфекції також можуть виникати в результаті поверхневих поранень, утворених механічним пошкодженням або пошкодженням від комах. Відносно цього, застосування сполук, сумішей та композицій згідно з даним винаходом може зменшити втрати (тобто втрати відносно кількості та якості) внаслідок захворювань, що виявляються після збору урожаю, що можуть виникати у будь-який момент від збору урожаю до споживання. Обробка від захворювань, що виявляються після збору урожаю, сполуками за даним винаходом, може збільшити період часу, протягом якого їстівні частини рослин, що швидко псуються (наприклад, плоди, насіння, листя, стебла, цибулини, бульби), можна зберігати замороженими або незамороженими після збору урожаю, і при цьому вони залишаються їстівними і не мають помітного або шкідливого руйнування або забруднення грибами або іншими мікроорганізмами. Обробка їстівних частин рослин до або після збору врожаю сполуками, сумішами або композиціями згідно із даним винаходом також зменшує утворення токсичних метаболітів грибів або мікроорганізмів, наприклад, мікотоксинів, таких як афлатоксини.

У фунгіцидних композиціях згідно із даним винаходом тверді форми сполуки формули 1 компонента (a) можуть діяти синергічно з додатковими фунгіцидними сполуками компонента (b) для забезпечення таких позитивних результатів, як розширення спектра контрольованих захворювань рослин, збільшення тривалості профілактичного та лікувального захисту і пригнічення розмноження стійких патогенних грибів. У конкретних варіантах здійснення забезпечуються композиції відповідно до даного винаходу, які містять частки компонента (a) і компонента (b), які особливо застосовували для контролю конкретних грибкових захворювань (такі як викликаних *Alternaria solani*, *Blumeria graminis* f. sp. *tritici*, *Botrytis cinerea*, *Puccinia recondita* f. sp. *tritici*, *Rhizoctonia solani*, *Septoria nodorum*, *Septoria tritici*).

Суміші фунгіцидів також можуть забезпечувати значно кращий контроль захворювання рослини, ніж можна було б передбачити, виходячи з активності окремих компонентів. Цей синергізм був описаний як "така спільна дія двох компонентів суміші, при якій загальний ефект є більшим або більш тривалим, ніж сума ефектів двох (або більше) ефектів, взятих окремо" (див. P.M.L. Tames, *Neth. J. Plant Pathology* 1964, 70, 73-80). У способах, що забезпечують контроль захворювання рослин, у яких ефект синергії виявляється від комбінації активних інгредієнтів (наприклад, фунгіцидних сполук), що застосовують щодо рослини або насіння, причому активні інгредієнти застосовують у синергічному ваговому відношенні та синергічних (тобто синергічно ефективних) кількостях. Показники контролю, пригнічення та попередження захворювання не можуть перевищувати 100 %. Отже, вираження істотного синергізму, як правило, вимагає застосування норм внесення активних інгредієнтів, при яких активні інгредієнти окремо забезпечують ефект, набагато менший 100 %, так що їх сумарний ефект суттєво менший 100 %, що дає можливість збільшення ефекту в результаті синергізму. З іншого боку, норми

застосування активних інгредієнтів, які є занадто низькими, можуть не показувати великої активності навіть у сумішах з перевагою синергізму. Фахівець у даній галузі шляхом простого експерименту може легко виявити та оптимізувати вагові відношення та норми застосування (тобто кількості) фунгіцидних сполук, що забезпечують ефект синергії.

Тверді форми сполуки 1 можна також змішувати з однією або декількома іншими біологічно активними сполуками або засобами, в тому числі інсектицидами, фунгіцидами, нематоцидами, бактерицидами, акарицидами, гербіцидами, антидотами гербіцидів, регуляторами росту, такими як інгібітори линяння комах та стимулятори вкорінення, хемотрікаторами, хімічними сигнальними речовинами, репелентами, аттрактантами, феромонами, стимуляторами харчування, іншими біологічно активними сполуками або ентомопатогенними бактеріями, вірусами або грибами з утворенням багатокомпонентного пестициду, який забезпечує ще ширший спектр агрономічної та неагрономічної корисності.

Варто відзначити композицію, яка додатково до компонента (a) на основі твердої форми сполуки 1, включає як компонент (b) щонайменше одну фунгіцидну сполуку, вибрану з групи, що складається з класів (b1) метилбензімідазолкарбаматних фунгіцидів (MBC); (b2) дикарбоксимідних фунгіцидів; (b3) фунгіцидів інгібіторів деметилування (DMI); (b4) феніламідних фунгіцидів; (b5) фунгіцидів на основі аміну/морфоліну; (b6) фунгіцидів інгібіторів біосинтезу фосфоліпідів; (b7) карбоксамідних фунгіцидів; (b8) гідроксі(2-аміно-)піримідинових фунгіцидів; (b9) анілінопіримідинових фунгіцидів; (b10) N-фенілкарбаматних фунгіцидів; (b11) фунгіцидів інгібіторів зовнішньої хінон-зв'язуючої ділянки (QoI); (b12) фенілпірольних фунгіцидів; (b13) хінолінових фунгіцидів; (b14) фунгіцидів інгібіторів перекисного окиснення ліпідів; (b15) фунгіцидів інгібіторів біосинтезу меланіну, що впливають на редуктазу (MBI-R); (b16) фунгіцидів інгібіторів біосинтезу меланіну, що впливають на дегідратазу (MBI-D); (b17) гідроксіанілідних фунгіцидів; (b18) фунгіцидів інгібіторів сквален-епоксидази; (b19) поліоксидних фунгіцидів; (b20) фунгіцидів на основі фенілсечовини; (b21) фунгіцидів інгібіторів внутрішньої хінон-зв'язуючої ділянки (Qil); (b22) бензамідних фунгіцидів; (b23) фунгіцидів на основі антибіотика на основі енопірануронової кислоти; (b24) фунгіцидів на основі антибіотика на основі гексопіранозилу; (b25) фунгіцидів на основі глікопіранозильного антибіотика, що впливають на синтез білка; (b26) фунгіцидів на основі глікопіранозильного антибіотика, що впливають на трегалазу та біосинтез інозиту; (b27) ціаноацетамідоксимових фунгіцидів; (b28) карбаматних фунгіцидів; (b29) фунгіцидів, що роз'єднують окисне фосфорилування; (b30) фунгіцидів на основі органічних сполук олова; (b31) фунгіцидів на основі карбонової кислоти; (b32) гетероароматичних фунгіцидів; (b33) фосфонатних фунгіцидів; (b34) фунгіцидів на основі фталамової кислоти; (b35) бензотриазинових фунгіцидів; (b36) бензолсульфонамідних фунгіцидів; (b37) піридазинових фунгіцидів; (b38) тіофенкарбоксамідних фунгіцидів; (b39) піримідинамідних фунгіцидів; (b40) фунгіцидів на основі аміду карбонової кислоти (CAA); (b41) фунгіцидів на основі тетрациклінового антибіотика; (b42) тіокарбаматних фунгіцидів; (b43) бензамідних фунгіцидів; (b44) фунгіцидів для індукції захисту рослини-хазяїна; (b45) фунгіцидів з контактною активністю, що діють на численні ділянки; (b46) фунгіцидів, відмінних від фунгіцидів класів (b1)-(b45); та солей сполук класів (b1)-(b46).

Додатковий опис таких класів фунгіцидних сполук наведений нижче.

(b1) "Фунгіциди на основі метилбензімідазолкарбамату (MBC) (с1)" (FRAC (Міжнародний комітет зі стійкості до фунгіцидів) код 1) інгібують мітоз за допомогою зв'язування з β -тубуліном під час збирання мікротрубочок. Інгібування збирання мікротрубочок може порушувати поділ клітин, транспорт усередині клітини та структуру клітини. Фунгіциди на основі метилбензімідазолкарбамату включають фунгіциди на основі бензімідазолу та тіофанату. Бензімідазоли включають беноміл, карбендазим, фуберидазол та тіабендазол. Тіофанати включають тіофанат та тіофанат-метил.

(b2) "Дикарбоксимідні фунгіциди" (FRAC код 2), як припускають, інгібують перекисне окиснення ліпідів у грибів через вплив на NADH-цитохром c редуктазу. Приклади включають хлоролінат, іпродіон, процимідон та вінклозолін.

(b3) "Фунгіциди інгібітори деметилування (DMI)" (FRAC код 3) інгібують C14-деметилазу, яка відіграє роль в утворенні стеролів. Стероли, такі як ергостерол, необхідні для структури та функції мембрани, що робить їх незамінними для розвитку функціональних клітинних стінок. Отже, вплив цих фунгіцидів призводить до аномального росту та, згодом, загибелі чутливих грибів DMI-фунгіциди поділяються на кілька хімічних класів: азоли (у тому числі триазоли та імідазоли), піримідини, піперазини та піридини. Триазоли включають азаконазол, бітертанол, бромуконазол, ципроконазол, дифеноконазол, диніконазол (у тому числі диніконазол-М), епоксиконазол, етаконазол, фенбуконазол, флуквіконазол, флузілазол, флутриафол, гексаконазол, імібенконазол, іпконазол, метконазол, міклобутаніл, пенконазол, пропіконазол,

протіокназол, квінокназол, симекназол, тебуконазол, тетраконазол, триадимефон, триадименол, тритиконазол та уніконазол. Імідазоли включають клотримазол, еконазол, імазаліл, ізокназол, міконазол, окспокназол, прохлораз, пефуразоат та трифлумізол. Піримідини включають фенаримол, нуаримол та триаримол. Піперазини включають трифорин.

5 Піридини включають бутіобат і пірифенокс. Біохімічні дослідження показали, що всі з вищезгаданих фунгіцидів являють собою DMI-фунгіциди, як описано К.Н. Kuck et al. в *Modern Selective Fungicides-Properties, Applications and Mechanisms of Action*, Н. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205-258.

10 (b4) "Феніламідні фунгіциди" (FRAC код 4) являють собою специфічні інгібітори РНК-полімерази у грибів класу ооміцетів. Чутливі гриби під дією цих фунгіцидів виявляють знижену здатність включати уридин у рРНК. Росту і розвитку чутливих грибів запобігають шляхом дії цього класу фунгіцидів. Феніламідні фунгіциди включають ацилаланінові, оксазолідинонові та бутиролактонові фунгіциди. Ацилаланіни включають беналаксил, беналаксил-М, фуралаксил, металаксил, металаксил-М (також відомий як мефеноксам). Оксазолідинони включають

15 оксадиксил. Бутиролактони включають офурас.

(b5) "Фунгіциди на основі аміну/морфоліну" (FRAC код 5) інгібують дві ділянки-мішені в біосинтетичному шляху стеролів, $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ ізомеразу та Δ^{14} редуктазу. Стероли, такі як ергостерол, необхідні для структури та функції мембрани, що робить їх незамінними для розвитку функціональних клітинних стінок. Отже, вплив цих фунгіцидів призводить до

20 аномального росту та, згодом, загибелі чутливих грибів. Фунгіциди на основі аміну/морфоліну (також відомі як інгібітори біосинтезу стеролу, що не відносяться до DMI) включають морфолін, піперидин та фунгіциди на основі спірокеталь-аміну. Морфоліни включають альдиморф, додеморф, фенпропіморф, тридеморф та триморфамід. Піперидини включають фенпропідин і піпералін. Спірокеталь-аміни включають спіроксамін.

25 (b6) "Фунгіциди інгібітори біосинтезу фосфоліпідів" (FRAC код 6) інгібують ріст грибів, впливаючи на біосинтез фосфоліпідів. Фунгіциди, що діють на біосинтез фосфоліпідів, включають фосфоротіолатні та дитіоланові фунгіциди. Фосфоротіолати включають едифенфос, іпробенфос і піразофос. Дитіолани включають ізопротіолан.

(b7) "Карбоксамідні фунгіциди" (FRAC код 7) інгібують комплекс II (сукцинатдегідрогеназний) дихання грибів шляхом руйнування ключового ферменту в циклі Кребса (цикл ТСА) під назвою сукцинатдегідрогеназа. Інгібування дихання блокує утворення АТФ у грибі та, таким чином, інгібуює ріст і розмноження. Карбоксамідні фунгіциди включають бензамід, фуранкарбоксамід, оксатіінкарбоксамід, тіазолкарбоксамід, піразолкарбоксамід і піридинкарбоксамід. Бензаміди включають беноданіл, флутоланіл і мепроніл. Фуранкарбоксаміди включають фенфурам.

30 Оксатіінкарбоксаміди включають карбоксин і оксикарбоксин. Тіазолкарбоксаміди включають тифлузамід. Піразолкарбоксаміди включають біксафен, фураметпір, ізопіразам, флуксапіроксад, седаксан (N-[2-(1S,2R)-[1,1'-біциклопропіл]-2-ілфеніл]-3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід) і пенфлуфен (N-[2-(1,3-диметилбутил)феніл]-5-фтор-1,3-

35 диметил-1H-піразол-4-карбоксамід) (публікації патентної заявки за РСТ WO 2003/010149).

40 Піридинкарбоксаміди включають боскалід.

(b8) "Фунгіциди на основі гідроксі(2-аміно-)піримідину" (FRAC код 8) інгібують синтез нуклеїнових кислот за допомогою дії на аденозиндезаміназу. Приклади включають бупіримат, диметиримол і етиримол.

(b9) "Фунгіциди на основі анілінопіримідину" (FRAC код 9), як вважають, інгібують біосинтез амінокислоти метіоніну та порушують секрецію гідролітичних ферментів, які лізують клітини рослини під час інфекції. Приклади включають ципродиніл, мепаніпірим та піриметаніл.

(b10) "N-фенілкарбаматні фунгіциди" (FRAC код 10) інгібують мітоз за допомогою зв'язування з β -тубуліном та порушення збирання мікротрубочок. Інгібування збирання мікротрубочок може порушувати поділ клітин, транспорт усередині клітини та структуру клітини.

50 Приклади включають діетофенкарб.

(b11) "Фунгіциди інгібітори зовнішньої хінон-зв'язуючої ділянки (QoI)" (FRAC код 11) інгібують комплекс III мітохондріального дихання у грибів, впливаючи на убіхінолоксидазу. Окиснення убіхінолу блокується в "зовнішній хінон-зв'язуючій" (Q_o) ділянці комплексу цитохрому bc_1 , який розташований у внутрішній мітохондріальній мембрані грибів. Інгібування мітохондріального дихання перешкоджає нормальному росту та розвитку грибів. Фунгіциди інгібітори зовнішньої хінон-зв'язуючої ділянки (також відомі як фунгіциди на основі стробілурину) включають метоксіакрилатні, метоксикарбаматні, оксиміноацетатні, оксиміноацетамідні, оксазолідиндіонові, дигідродіоксазинові, імідазолінонові та бензилкарбаматні фунгіциди. Метоксіакрилати включають азоксистробін, енестробурин (SYP-Z071) і пікоксистробін. Метоксикарбамати

55 включають піраклостробін і піраметостробін. Оксиміноацетати включають крезоксим-метил,

60

піраоксистеробін і трифлуксистеробін. Оксиминоацетаміди включають димоксистеробін, метоміностеробін, орикастеробін, α -[метоксиіміно]-N-метил-2-[[[1-[3-(трифторметил)феніл]етокси]іміно]метил]бензоацетамід та 2-[[[3-(2,6-дихлорфеніл)-1-метил-2-пропен-1-ілідин]аміно]окси]метил]- α -(метилоксиіміно)-N-метилбензоацетамід.

5 Оксазолідиндіони включають фамоксадон. Дигідродіоксазини включають флуоксастеробін. Імідазоліни включають фенамідон. Бензилкарбамати включають пірибенкарб.

(b12) "Фенілпірольні фунгіциди" (FRAC код 12) інгібують MAP-протеїнкіназу, пов'язану з осмотичною сигнальною трансдукцією у грибів. Фенпіклоніл та флудіоксоніл є прикладами цього класу фунгіцидів.

10 (b13) "Хінолінові фунгіциди" (FRAC код 13), як припускають, інгібують сигнальну трансдукцію, впливаючи на G-білки в ранній передачі сигналу в клітині. Як було показано, вони перешкоджають проростанню та/або утворенню апресорію у грибів, які викликають справжню борошнисту росу. Квіноксифен є прикладом цього класу фунгіцидів.

15 (b14) "Фунгіциди інгібітори перекисного окиснення ліпідів" (FRAC код 14), як припускають, інгібують перекисне окиснення ліпідів, що порушує синтез мембрани в грибів. Представники цього класу, такі як етридіазол, також можуть порушувати інші біологічні процеси, такі як дихання і біосинтез меланіну. Фунгіциди, які діють на перекисне окиснення ліпідів, включають фунгіциди на основі ароматичних вуглеводнів і на основі 1,2,4-тіадіазолу. Фунгіциди на основі ароматичних вуглеводнів включають біфеніл, хлороніб, диклоран, квінтозен, текназен і толклофос-метил. Фунгіциди на основі 1,2,4-тіадіазолу включають етридазол.

20 (b15) "Фунгіциди інгібітори біосинтезу меланіну, що впливають на редуктазу (MBI-R)" (FRAC код 16.1) інгібують етап відновлення нафталу в біосинтезі меланіну. Меланін потрібний для інфікування рослини-хазяїна деякими грибами. Фунгіциди інгібітори біосинтезу меланіну, що впливають на редуктазу, включають ізобензофуранонові, піролхінолінонові та триазолобензотіазольні фунгіциди. Ізобензофуранони включають фталід. Піролхінолінони включають піроквілон. Триазолобензотіазоли включають трициклазол.

(b16) "Фунгіциди інгібітори біосинтезу меланіну, що впливають на дегідратазу (MBI-D)" (FRAC код 16.2) інгібують сциталондегідратазу в біосинтезі меланіну. Меланін потрібен для інфікування рослини-хазяїна деякими видами грибів. Фунгіциди інгібітори біосинтезу меланіну, що впливають на дегідратазу, включають циклопропанкарбоксамідні, карбоксамідні та пропіонамідні фунгіциди. Циклопропанкарбоксаміди включають карпропамід. Карбоксаміди включають диклоцимет. Пропіонаміди включають феноксаніл.

(b17) "Гідроксіанілідні фунгіциди (FRAC код 17) інгібують C4-деметилазу, яка бере участь в утворенні стеролів. Приклади включають фенгексамід.

35 (b18) "Фунгіциди інгібітори сквален-епоксидази" (FRAC код 18) інгібують сквален-епоксидазу в шляху біосинтезу ергостеролу. Стероли, такі як ергостерол, необхідні для структури та функції мембрани, що робить їх незамінними для розвитку функціональних клітинних стінок. Отже, вплив цих фунгіцидів призводить до аномального росту та, згодом, загибелі чутливих грибів. Фунгіциди інгібітори сквален-епоксидази включають тіокарбаматні та аліламінові фунгіциди. Тіокарбамати включають пірибутикарб. Аліламіни включають нафтифін і тербінафін.

40 (b19) "Поліоксидні фунгіциди" (FRAC код 19) інгібують хітинсинтазу. Приклади включають поліоксин.

(b20) "Фунгіциди на основі фенілсечовини" (FRAC код 20), як припускають, порушують поділ клітин. Приклади включають пенцикурон.

45 (b21) "Фунгіциди інгібітори внутрішньої хінон-зв'язуючої ділянки (Qil)" (FRAC код 21) інгібують комплекс III мітохондріального дихання у грибів, впливаючи на убіхінолредуктазу. Відновлення убіхінолу блокується у "внутрішній хінон-зв'язуючій" (Q_i) ділянці комплексу цитохрому bc₁, який розташований у внутрішній мітохондріальній мембрані грибів. Інгібування мітохондріального дихання перешкоджає нормальному росту та розвитку грибів. Фунгіциди інгібітори внутрішньої хінон-зв'язуючої ділянки включають ціаноімідазольні та сульфамойлтриазольні фунгіциди. Ціаноімідазоли включають ціазофамід. Сульфамойлтриазоли включають амісулбром.

50 (b22) "Бензамідні фунгіциди" (FRAC код 22) інгібують мітоз за допомогою зв'язування з β -тубуліном та порушення збирання мікротрубочок. Інгібування збирання мікротрубочок може порушувати поділ клітин, транспорт усередині клітини та структуру клітини. Приклади включають зоксамід.

(b23) "Фунгіциди антибіотики на основі енопірауронової кислоти" (FRAC код 23) інгібують ріст грибів, впливаючи на біосинтез білка. Приклади включають бластицидин-S.

(b24) "Фунгіциди антибіотики на основі гексопіранозилу" (FRAC код 24) інгібують ріст грибів, впливаючи на біосинтез білка. Приклади включають касугаміцин.

(b25) "Фунгіциди антибіотики на основі гексопіранозилу, що впливають на синтез білка" (FRAC код 25) інгібують ріст грибів, впливаючи на біосинтез білка. Приклади включають стрептоміцин.

5 (b26) "Фунгіциди антибіотики на основі гексопіранозилу, що впливають на трегалазу та біосинтез інозиту" (FRAC код 26) інгібують трегалазу в шляху біосинтезу інозиту. Приклади включають валідаміцин.

(b27) "Ціаноацетамідоксимні фунгіциди (FRAC код 27) включають цимоксаніл.

10 (b28) "Карбаматні фунгіциди" (FRAC код 28) розглядають як інгібітори росту грибів, що діють на численні ділянки. Вони, як припускають, впливають на синтез жирних кислот у клітинних мембранах, що згодом порушує проникність клітинної мембрани. Пропамокарб, пропамокарбу гідрохлорид, йодокарб та протіокарб є прикладами цього класу фунгіцидів.

15 (b29) "Фунгіциди, що роз'єднують окисне фосфорилування" (FRAC код 29) інгібують дихання грибів за допомогою роз'єднання окисного фосфорилування. Інгібування дихання перешкоджає нормальному росту та розвитку грибів. Цей клас включає 2,6-динітроаніліни, такі як флуазинам, піримідонгідрозони, такі як феримзон, і динітрофенілкротонати, такі як динокап, мептилдинокап і бінапакрил.

(b30) "Фунгіциди на основі органічних сполук олова" (FRAC код 30) інгібують аденозинтрифосфат(АТФ)синтазу в шляху окисного фосфорилування. Приклади включають фентинацетат, фентинхлорид і фентингідроксид.

20 (b31) "Фунгіциди на основі карбонових кислот" (FRAC код 31) інгібують ріст грибів, впливаючи на топоізомеразу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) типу II (гіразу). Приклади включають оксолінову кислоту.

25 (b32) "Гетероароматичні фунгіциди" (FRAC код 32), як вважають, впливають на синтез ДНК/рибонуклеїнової кислоти (РНК). Гетероароматичні фунгіциди включають ізоксазолі та ізотіазолонові фунгіциди. Ізоксазоли включають гімексазол, а ізотіазолони включають октилінон.

(b33) "Фосфонатні фунгіциди" (FRAC код 33) включають фосфористу кислоту та її різноманітні солі, у тому числі фосетил-алюміній.

(b34) "Фунгіциди на основі фталамової кислоти" (FRAC код 34) включають теклофталам.

(b35) "Бензотриазині фунгіциди" (FRAC код 35) включають триазоксид.

30 (b36) "Бензол-сульфонамідні фунгіциди" (FRAC код 36) включають флусульфамід.

(b37) "Піридазинові фунгіциди" (код 37 Комітету з попередження розвитку стійкості до фунгіцидів (FRAC)) включають дикломезин.

(b38) "Тіофен-карбоксамідні фунгіциди" (FRAC код 38), як припускають, порушують утворення АТФ. Приклади включають силтіофам.

35 (b39) "Піримідинамідні фунгіциди" (FRAC код 39) інгібують ріст грибів, впливаючи на біосинтез фосфоліпідів, і включають дифлуметорим.

40 (b40) "Фунгіциди на основі амідів карбонових кислот (CAA)" (FRAC код 40), як припускають, інгібують біосинтез фосфоліпідів і утворення клітинної стінки. Інгібування цих процесів перешкоджає росту та призводить до загибелі цільового гриба. Фунгіциди на основі амідів карбонових кислот включають фунгіциди на основі амідів коричної кислоти, валінамідкарбаматні фунгіциди та фунгіциди на основі амідів мигдальної кислоти. Аміді коричної кислоти включають диметоморф і флуморф. Валінамідкарбамати включають бентіавалікарб, бентіавалікарб-ізопропіл, іпровалікарб та валіфеналат (валіфенал). Аміді мигдальної кислоти включають мандипропамід, N-[2-[4-[[3-(4-хлорфеніл)-2-пропін-1-іл]окси]-3-метоксибеніл]етил]-3-метил-2-[(метилсульфоніл)аміно]бутанамід та N-[2-[4-[[3-(4-хлорфеніл)-2-пропін-1-іл]окси]-3-метоксибеніл]етил]-3-метил-2-[(етилсульфоніл)аміно]бутанамід.

45 (b41) "Фунгіциди на основі тетрациклінового антибіотика" (FRAC код 41) інгібують ріст грибів, впливаючи на комплекс 1 нікотинамідаденіндинуклеотид (NADH) оксидоредуктази. Приклади включають окситетрациклін.

50 (b42) "Тіокарбаматні фунгіциди (b42)" (FRAC код 42) включають метасульфокарб.

(b43) "Бензамідні фунгіциди" (FRAC код 43) інгібують ріст грибів за допомогою делокалізації спектрин-подібних білків. Приклади включають ацилпіколідні фунгіциди, такі як флуопіколід і флуопірам.

55 (b44) "Фунгіциди для індукції захисту рослини-хазяїна" (FRAC код P) індують захисні механізми рослини-хазяїна. Фунгіциди для індукції захисту рослини-хазяїна включають бензо-тіадіазольні, бензизотіазольні та тіадіазол-карбоксамідні фунгіциди. Бензо-тіадіазоли включають ацибензолар-S-метил. Бензизотіазоли включають пробеназол. Тіадіазол-карбоксаміди включають тіадиніл та ізотіаніл.

60 (b45) "Фунгіциди з контактною активністю, що діють на численні ділянки" інгібують ріст грибів через множинні ділянки прикладання дії та характеризуються контактною/профілактичною

активністю. Даний клас фунгіцидів включає: (b45.1) "Фунгіциди на основі міді" (FRAC код M1)", (b45.2) "фунгіциди на основі сірки" (FRAC код M2), (b45.3) "дитіокарбаматні фунгіциди" (FRAC код M3), (b45.4) "фталімідні фунгіциди" (FRAC код M4), (b45.5) "хлорнітрильні фунгіциди" (FRAC код M5), (b45.6) "сульфамідні фунгіциди" (FRAC код M6), (b45.7) "гуанідинові фунгіциди" (FRAC код M7), (b45.8) "триазинові фунгіциди" (FRAC код M8) та (b45.9) "хінонові фунгіциди" (FRAC код M9). "Фунгіциди на основі міді" являють собою неорганічні сполуки, які містять мідь, як правило, мідь(II) в окисненому стані; приклади включають оксихлорид міді, сульфат міді та гідроксид міді, у тому числі композиції, такі як бордоська суміш (триосновний сульфат міді). "Фунгіциди на основі сірки" являють собою неорганічні хімічні речовини, які містять кільця або ланцюги з атомів сірки; приклади включають елементарну сірку. "Дитіокарбаматні фунгіциди" містять фрагмент молекули дитіокарбамату; приклади включають манкозєб, метирам, пропінеб, фербам, манеб, тирам, цинеб і цирам. "Фталімідні фунгіциди" містять фрагмент молекули фталіміду; приклади включають фолпет, каптан і каптафол. "Хлорнітрильні фунгіциди" містять заміщене хлором та ціано ароматичне кільце; приклади включають хлороталоніл. "Сульфамідні фунгіциди" включають дихлофлуанід та толіфлуанід. "Гуанідинові фунгіциди" включають додин, гуазатин та іміноктадин, в тому числі іміноктадину албезилат та іміноктадину триацетат. "Триазинові фунгіциди" включають анілазин. "Хінонові фунгіциди" включають дитіанон.

(b46) "Фунгіциди, відмінні від фунгіцидів класів (b1)-(b45)", включають певні фунгіциди, механізм дії яких може бути невідомий. Вони включають: (b46.1) "Тіазолкарбоксамідні фунгіциди" (FRAC код U5), (b46.2) "феніл-ацетамідні фунгіциди" (FRAC код U6), (b46.3) "хіназолінонові фунгіциди" (FRAC код U7) та (b46.4) "бензофенонові фунгіциди" (FRAC код U8). Тіазолкарбоксаміди включають етаксам. Феніл-ацетаміди включають цифлуфенамід та N-[[[циклопропілметоксі)аміно][6-(дифторметоксі)-2,3-дифторфеніл]-метилен]бензолацетамід. Хіназоліни включають прохіназид та 2-бутоксі-6-йодо-3-пропіл-4H-1-бензопіран-4-он. Бензофенони включають метрафенон та піріофенон. Клас (b46) також включає бетоксазин, нео-азозин (метанарсонат заліза), фенпіразамін, піронітрин, хінометіонат, тебуфлорин, N-[2-[4-[[3-(4-хлорфеніл)-2-пропін-1-іл]окси]-3-метоксифеніл]етил]-3-метил-2-[[метилсульфоніл)аміно]бутанамід, N-[2-[4-[[3-(4-хлорфеніл)-2-пропін-1-іл]окси]-3-метоксифеніл]етил]-3-метил-2-[[етилсульфоніл)аміно]бутанамід, 2-[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]тіо]-2-[3-(2-метоксифеніл)-2-тіазолідиніліден]ацетонітрин, 3-[5-(4-хлорфеніл)-2,3-диметил-3-ізоксазолідиніл]піридин, 4-фторфеніл N-[1-[[1-(4-ціанофеніл)етил]сульфоніл]метил]пропіл]карбамат, 5-хлор-6-(2,4,6-трифторфеніл)-7-(4-метилпіперидин-1-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин, N-(4-хлор-2-нітрофеніл)-N-етил-4-метилбензолсульфонамід, N-[[[циклопропілметоксі)аміно][6-(дифторметоксі)-2,3-дифторфеніл]метилен]бензолацетамід, N'-[4-[4-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-2,5-диметилфеніл]-N-етил-N-метилметанамідамід та 1-[[2-пропенілтіо]карбоніл]-2-(1-метилетил)-4-(2-метилфеніл)-5-аміно-1H-піразол-3-он.

Таким чином, варто відмітити суміш (тобто композицію), що містить як компонент (а) тверду форму сполуки 1 та як компонент (b) щонайменше одну фунгіцидну сполуку, вибрану з групи, що складається з описаних вище класів (b1)-(b46). Також слід відзначити варіанти здійснення, де компонент (b) містить щонайменше один фунгіцид з кожної з двох різних груп, вибраних з (b1)-(b46). Також слід відзначити композицію, що містить вказану суміш (в фунгіцидно ефективній кількості) та додатково містить щонайменше один додатковий компонент, вибраний з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких розріджувачів. Особливо слід відзначити суміш (тобто композицію), що містить тверду форму сполуки 1 та щонайменше одну фунгіцидну сполуку, вибрану з групи конкретних сполук, перелічених вище щодо класів (b1)-(b46). Також особливо слід відзначити композицію, що містить вказану суміш (в фунгіцидно ефективній кількості) та додатково містить щонайменше один додаткову поверхнево-активну речовину, вибрану з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких розріджувачів.

Прикладами інших біологічно активних сполук або засобів, з якими можна складати сполуки за даним винаходом, є інсектициди, такі як: абамектин, ацефат, ацетаміпрід, ацетопрол, алдикарб, амідофлумет (S-1955), амітраз, авермектин, азадирахтин, азинфос-метил, біфентрин, біфеназат, бістрифлурон, бупрофезин, карбофуран, картап, хлорметіонат, хлорфенапір, хлорфлуазурон, хлорантраніліпрол (DPX-E2Y45), хлорпірифос, хлорпірифос-метил, хлорбензилат, хромафенозид, клотіанідин, ціантраніліпрол (3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-N-[4-ціано-2-метил-6-[[метиламіно]карбоніл]феніл]-1H-піразол-5-карбоксамід), цифлуметофен, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, гамма-цигалотрин, лямбда-цигалотрин, цигексатин, циперметрин, циромазин, дельтаметрин, діафентіурон, діазинон, дикофол, діелдрин, дієнохлор, дифлубензурон, димефлутрин, диметоат, динотефуран,

діофенолан, емабектин, ендосульфат, есфенвалерат, етипрол, етоксазол, фенаміфос, феназахін, фенбуталінооксид, фенотіокарб, феноксикарб, фенпропатрин, фенпіроксимат, фенвалерат, фіпроніл, флонікамід, флубендіамід, флуцитринат, тау-флувалінат, флуфенерим (UR-50701), флуфеноксурон, фонофос, галофенозид, гексафлумурон, гекситіазокс, гідраметилнон, іміціафос, імідаклоприд, індоксакарб, ізофенфос, луфенурон, малатіон, метафлумізон, метальдегід, метамідофос, метидатіон, метоміл, метопрен, метоксихлор, метоксифенозид, метофлутрин, монокротофос, нітенпірам, нітіазин, новалурон (XDE-007), новіфлумурон, оксаміл, паратіон, паратіон-метил, перметрин, фورات, фозалон, фосмет, фосфамідон, піримікарб, профенофос, профлутрин, пропаргіт, протіокарб, протрифенбут, піметрозин, пірафлупрол, піретрин, піридабен, піридаліл, пірифлухіназон, пірипрол, пірипроксифен, ротенон, ріанодин, спінеторам, спіносад, спіродиклофен, спіромезифен (BSN 2060), спіротетрамат, сульпрофос, тебуфенозид, тебуфенпірад, тефлубензурон, тефлутрин, тербуфос, тетраклорвинфос, тіаклоприд, тіаметоксам, тіодикарб, тіосультап-натрій, толфенпірад, тралометрин, тріазамат, трихлорфон і трифлумурон.

Додатковими прикладами інсектицидів, з якими можна складати сполуки за даним винаходом, є: ацехіноцил, акринатрин, афідопіропен, бенфуракарб, бенсультап, борат, кадузафос, карбарил, карзол, клофентезин, цикланіліпрол, циклопролтрин, циклокаприд, циперметрин, альфа-циперметрин, зета-циперметрин, димегіфо, етофенпрокс, фенітротіон, флومتотин, флуфеноксистробін, флупіпрол, флупірадіфурон, флувалінат, тау-флувалінат, форметанат, фостіазат, гептафлутрин, інсектицидні мила, меперфлутрин, метіодикарб, монофтортрин, нікотин, піфлубумід, піриміностробін, силафлуофен, спіродиклофен, сульфоксафлор, тетраметрин, тетраметилфлутрин, трифлумезопірим та внутрішня сіль 1-[(2-хлор-5-тіазоліл)метил]-3-(3,5-дихлорфеніл)-2-гідрокси-9-метил-4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]піримідину.

Прикладами інших біологічно активних сполук або засобів за даним винаходом є нематодіциди, такі як: алдикарб, іміціафос, оксаміл та фенаміфос. Додатковими прикладами нематодіцидів, з якими можна складати сполуки за даним винаходом, є: абамектин, кадузафос, карбофуран, хлорпікрин, дазомет, 1,3-дихлорпропен, диметилсульфід, етопрофос, фенаміфос, флуфенсульфон, флуопірам, фостіазат, іміціафос, іпродіон, метам (натрій та калій), спіротетрамат, тербуфос, тіодикарб, тіоксазафен та 8-хлор-N-[(2-хлор-5-метоксифеніл)сульфоніл]-6-(трифторметил)-імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксамід.

Прикладами інших біологічно активних сполук або засобів за даним винаходом, з якими можна складати сполуки за даним винаходом, є бактеріциди, такі як стрептоміцин; та акарициди, такі як амітраз, хінометіонат, хлоробензилат, цієнопірафен, цигексатин, дикофол, дієнохлор, етоксазол, феназаквін, фенбутатин оксид, фенпропатрин, фенпіроксимат, гекситіазокс, пропаргіт, піридабен та тебуфенпірад.

Прикладами інших біологічних засобів, з якими можна складати сполуки за даним винаходом, є ентомопатогенні бактерії, такі як *Bacillus thuringiensis* з підвиду *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* з підвиду *kurstaki*, та інкапсульовані дельта-ендотоксини *Bacillus thuringiensis* (наприклад, Cellcar, MPV, MPVII); бактерії, що колонізують корені, такі як *Bacillus firmus*; бактерії паразити нематод, такі як *Pasteuria nishizawae*; ентомопатогенні гриби, такі як зелений кам'яний гриб; та ентомопатогенні віруси (як ті, що зустрічаються у природі, так і генетично модифіковані), включаючи бакуловірус, нуклеополігедровірус (NPV), такі як нуклеополігедровірус *Helicoverpa zea* (HzNPV), нуклеополігедровірус *Anagrapha falcifera* (AfNPV); та вірус гранульозу (GV), такий як вірус гранульозу *Cydia pomonella* (CpGV).

Загальні посилання на сільськогосподарські захисні засоби (тобто інсектициди, фунгіциди, нематодіциди, акарициди, гербіциди та біологічні засоби) включають *The Pesticide Manual*, 13th Edition, C.D.S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003, та *The BioPesticide Manual*, 2nd Edition, L.G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

Для варіантів здійснення, де застосовують один або декілька з цих різних учасників змішування, вагове співвідношення цих різних учасників змішування (у цілому) та сполуки формули 1, як правило, становить від приблизно 1:3000 до приблизно 3000:1. Варті уваги вагові співвідношення від приблизно 1:300 до приблизно 300:1 (наприклад, співвідношення від приблизно 1:30 до приблизно 30:1). Фахівець в даній галузі за допомогою проведення простого експерименту може легко визначити біологічно ефективні кількості активних інгредієнтів, необхідні для бажаного спектра біологічної активності. Буде очевидним, що включення таких додаткових компонентів може розширити спектр грибкових захворювань, з якими здійснюють боротьбу, порівняно зі спектром, з яким здійснюють боротьбу за допомогою твердої форми сполуки 1 окремо.

У таблиці А нижче приведені варіанти здійснення конкретних композицій, що містять тверду форму сполуки 1 (поліморфної форми В) та додатковий фунгіцид.

Таблиця А

Компонент (b)	Типове вагове співвідноше- ння	Більш типове вагове співвідно- шення	Найбільш типове вагове співвідно- шення	Ілюстра- тивне вагове співвідно- шення
ацибензолар-S-метил	від 2:1 до 1:180	від 1:1 до 1:60	від 1:1 до 1:18	1:4
алдиморф	від 30:1 до 1:3	від 10:1 до 1:1	від 7:1 до 1:1	3:1
аметоктрадин	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 3:1 до 1:3	1:1
амісульбром	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 1:1 до 1:6	1:2
анілазин	від 90:1 до 2:1	від 30:1 до 4:1	від 22:1 до 4:1	8:1
азаконазол	від 7:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:2
азоксистробін	від 9:1 до 1:12	від 3:1 до 1:4	від 3:1 до 1:3	1:1
беналаксил	від 4:1 до 1:18	від 1:1 до 1:6	від 1:1 до 1:6	1:2
беналаксил-М	від 4:1 до 1:36	від 1:1 до 1:12	від 1:1 до 1:8	1:3
беноданіл	від 18:1 до 1:6	від 6:1 до 1:2	від 4:1 до 1:2	2:1
беноміл	від 45:1 до 1:4	від 15:1 до 1:1	від 11:1 до 1:1	4:1
бентіавалікарб або бентіавалікарб-ізопропіл	від 2:1 до 1:36	від 1:1 до 1:12	від 1:1 до 1:12	1:4
бетоксизин	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
бінапакрил	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
біфеніл	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
бітертанол	від 15:1 до 1:5	від 5:1 до 1:2	від 3:1 до 1:2	1:1
біксафен	від 12:1 до 1:9	від 4:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
бластицидин-S	від 3:1 до 1:90	від 1:1 до 1:30	від 1:4 до 1:30	1:12
боскалід	від 18:1 до 1:6	від 6:1 до 1:2	від 4:1 до 1:2	2:1
бромуконазол	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
бупіримат	від 3:1 до 1:90	від 1:1 до 1:30	від 1:3 до 1:30	1:10
каптафол	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 2:1	5:1
каптан	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 2:1	5:1

карбендазим	від 45:1 до 1:4	від 15:1 до 1:2	від 11:1 до 2:1	4:1
карбоксин	від 18:1 до 1:6	від 6:1 до 1:2	від 4:1 до 1:2	2:1
карпропамід	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
хлоронеб	від 300:1 до 2:1	від 100:1 до 4:1	від 100:1 до 14:1	35:1
хлороталоніл	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 2:1	5:1
хлозолінат	від 45:1 до 1:2	від 15:1 до 2:1	від 11:1 до 2:1	4:1
клотримазол	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
солі міді, такі як бордоська суміш (триосновний сульфат міді), оксихлорид міді, сульфат міді та гідроксид міді	від 450:1 до 1:1	від 150:1 до 4:1	від 45:1 до 5:1	15:1
ціазофамід	від 4:1 до 1:18	від 1:1 до 1:6	від 1:1 до 1:6	1:2
цифлуфенамід	від 1:1 до 1:90	від 1:2 до 1:30	від 1:2 до 1:24	1:6
цимоксаніл	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 1:1 до 1:5	1:2
ципроконазол	від 4:1 до 1:18	від 1:1 до 1:6	від 1:1 до 1:6	1:2
ципродиніл	від 22:1 до 1:9	від 7:1 до 1:3	від 4:1 до 1:2	2:1
дихлофлуанід	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
диклоцимед	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
дикломезін	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
диклоран	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
діетофенкарб	від 22:1 до 1:9	від 7:1 до 1:3	від 7:1 до 1:2	2:1
дифеноконазол	від 4:1 до 1:36	від 1:1 до 1:12	від 1:1 до 1:12	1:3
дифлуметорим	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
диметиримол	від 3:1 до 1:90	від 1:1 до 1:30	від 1:3 до 1:30	1:8
диметоморф	від 9:1 до 1:6	від 3:1 до 1:2	від 3:1 до 1:2	1:1
димоксистробін	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
диніконазол	від 3:1 до 1:36	від 1:1 до 1:12	від 1:1 до 1:8	1:3
диніконазол М	від 3:1 до 1:90	від 1:1 до 1:30	від 1:1 до 1:12	1:3
динокап	від 7:1 до 1:9	від 2:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
дитіанон	від 15:1 до 1:4	від 5:1 до 1:2	від 5:1 до 1:2	2:1

додеморф	від 30:1 до 1:3	від 10:1 до 1:1	від 7:1 до 1:1	3:1
додин	від 30:1 до 1:2	від 10:1 до 2:1	від 10:1 до 2:1	4:1
едифенпос	від 30:1 до 1:9	від 10:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
еноксастробін	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
епоксиконазол	від 3:1 до 1:36	від 1:1 до 1:12	від 1:1 до 1:7	1:3
етаконазол	від 3:1 до 1:36	від 1:1 до 1:12	від 1:1 до 1:7	1:3
етабоксам	від 7:1 до 1:9	від 2:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
етиримол	від 30:1 до 1:3	від 10:1 до 1:1	від 7:1 до 1:1	3:1
етридіазол	від 30:1 до 1:9	від 10:1 до 1:3	від 7:1 до 1:2	2:1
фамоксадон	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
фенамідон	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
фенарімол	від 3:1 до 1:90	від 1:1 до 1:30	від 1:2 до 1:24	1:7
фенбуконазол	від 3:1 до 1:30	від 1:1 до 1:10	від 1:1 до 1:10	1:3
фенфурам	від 18:1 до 1:6	від 6:1 до 1:2	від 4:1 до 1:2	1:1
фенксамід	від 30:1 до 1:2	від 10:1 до 2:1	від 10:1 до 2:1	4:1
феноксаніл	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 1:1	4:1
фенпіклоніл	від 75:1 до 1:9	від 25:1 до 1:3	від 15:1 до 2:1	5:1
фенпропідин	від 30:1 до 1:3	від 10:1 до 1:1	від 7:1 до 1:1	2:1
фенпропіморф	від 30:1 до 1:3	від 10:1 до 1:1	від 7:1 до 1:1	2:1
фенпіразамін	від 100:1 до 1:100	від 10:1 до 1:10	від 3:1 до 1:3	1:1
сіль фентину, така як ацетат, хлорид або гідроксид	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
фербам	від 300:1 до 1:2	від 100:1 до 2:1	від 30:1 до 4:1	10:1
феримзон	від 30:1 до 1:5	від 10:1 до 1:2	від 7:1 до 1:2	2:1
флуазинам	від 22:1 до 1:5	від 7:1 до 1:2	від 3:1 до 1:2	1:1
флудіоксоніл	від 7:1 до 1:12	від 2:1 до 1:4	від 2:1 до 1:4	1:1
флуметовер	від 9:1 до 1:6	від 3:1 до 1:2	від 3:1 до 1:2	1:1
флуморф	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 3:1 до 1:3	1:1
флуопіколід	від 3:1 до 1:18	від 1:1 до 1:6	від 1:1 до 1:6	1:2

флуопірам	від 15:1 до 1:90	від 5:1 до 1:30	від 3:1 до 1:3	1:1
флуоромід	від 150:1 до 2:1	від 50:1 до 4:1	від 37:1 до 5:1	14:1
флуоксастробін	від 4:1 до 1:18	від 1:1 до 1:6	від 1:1 до 1:6	1:2
флуквіконазол	від 4:1 до 1:12	від 1:1 до 1:4	від 1:1 до 1:4	1:2
флузилазол	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
флусульфамід	від 90:1 до 1:2	від 30:1 до 2:1	від 15:1 до 2:1	5:1
флутіаніл	від 7:1 до 1:36	від 2:1 до 1:12	від 1:1 до 1:6	1:2
флутоланіл	від 18:1 до 1:6	від 6:1 до 1:2	від 4:1 до 1:2	1:1
флутриафол	від 4:1 до 1:12	від 1:1 до 1:4	від 1:1 до 1:4	1:2
флуксапіроксад	від 12:1 до 1:9	від 4:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
фолпет	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 2:1	5:1
фосетил-алюміній	від 225:1 до 2:1	від 75:1 до 5:1	від 30:1 до 5:1	12:1
фуберидазол	від 45:1 до 1:4	від 15:1 до 1:2	від 11:1 до 2:1	4:1
фуралаксил	від 15:1 до 1:45	від 5:1 до 1:15	від 1:1 до 1:6	1:2
фураметпір	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
гуазатин або іміноктадин	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
гексаконазол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
гімексазол	від 225:1 до 2:1	від 75:1 до 4:1	від 75:1 до 9:1	25:1
імізаліл	від 7:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 1:1 до 1:5	1:2
імібенконазол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
йодокарб	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	4:1
іпконазол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
іпробенфос	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
іпродіон	від 120:1 до 1:2	від 40:1 до 2:1	від 15:1 до 2:1	5:1
іпровалікарб	від 9:1 до 1:9	від 3:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
ізопротіолан	від 150:1 до 2:1	від 50:1 до 4:1	від 45:1 до 5:1	15:1
ізопіразам	від 12:1 до 1:9	від 4:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
ізотіаніл	від 12:1 до 1:9	від 4:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1

касугаміцин	від 7:1 до 1:90	від 2:1 до 1:30	від 1:2 до 1:24	1:7
крезоксим-метил	від 7:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
манкозеб	від 180:1 до 1:3	від 60:1 до 2:1	від 22:1 до 3:1	7:1
мандипропамід	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
манеб	від 180:1 до 1:3	від 60:1 до 2:1	від 22:1 до 3:1	7:1
мепаніпірим	від 18:1 до 1:3	від 6:1 до 1:1	від 6:1 до 1:1	2:1
мепроніл	від 7:1 до 1:36	від 2:1 до 1:12	від 1:1 до 1:6	1:2
мептилдинокап	від 7:1 до 1:9	від 2:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
металаксил	від 15:1 до 1:45	від 5:1 до 1:15	від 1:1 до 1:6	1:2
металаксил-М	від 7:1 до 1:90	від 2:1 до 1:30	від 1:1 до 1:12	1:4
метконазол	від 3:1 до 1:18	від 1:1 до 1:6	від 1:1 до 1:6	1:2
метасульфокarb	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 1:1	5:1
метирам	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 1:1	5:1
метоміностробін	від 9:1 до 1:12	від 3:1 до 1:4	від 3:1 до 1:3	1:1
метрафенон	від 6:1 до 1:12	від 2:1 до 1:4	від 2:1 до 1:4	1:1
міклобутаніл	від 5:1 до 1:26	від 1:1 до 1:9	від 1:1 до 1:8	1:3
нафтифін	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
нео-азазін (метанарсонат заліза)	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
нуаримол	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
октилінон	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 1:1	4:1
офурас	від 15:1 до 1:45	від 5:1 до 1:15	від 1:1 до 1:6	1:2
орисастробін	від 9:1 до 1:12	від 3:1 до 1:4	від 3:1 до 1:3	1:1
оксадиксил	від 15:1 до 1:45	від 5:1 до 1:15	від 1:1 до 1:6	1:2
оксолінова кислота	від 30:1 до 1:9	від 10:1 до 1:3	від 7:1 до 1:2	2:1
окспоконазол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
оксикарбоксин	від 18:1 до 1:6	від 6:1 до 1:2	від 4:1 до 1:2	1:1
окситетрациклін	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
пефуразоат	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1

пенконазол	від 1:1 до 1:45	від 1:2 до 1:15	від 1:2 до 1:15	1:6
пенициурон	від 150:1 до 1:2	від 50:1 до 2:1	від 11:1 до 2:1	4:1
пенфлуфен	від 12:1 до 1:9	від 4:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
пентіопірад	від 12:1 до 1:9	від 4:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
фосфориста кислота та її солі	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	6:1
фталід	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	6:1
пікоксистробін	від 7:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 1:1 до 1:5	1:2
піпералін	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
поліоксин	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
пробеназол	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
прохлораз	від 22:1 до 1:4	від 7:1 до 1:1	від 7:1 до 1:2	2:1
процимідон	від 45:1 до 1:3	від 15:1 до 1:1	від 11:1 до 2:1	4:1
пропамокарб або пропамокарб-гідрохлорид	від 30:1 до 1:2	від 10:1 до 2:1	від 10:1 до 2:1	4:1
пропіконазол	від 4:1 до 1:18	від 1:1 до 1:6	від 1:1 до 1:5	1:2
пропінеб	від 45:1 до 1:2	від 15:1 до 2:1	від 11:1 до 2:1	4:1
проквіназид	від 3:1 до 1:36	від 1:1 до 1:12	від 1:1 до 1:12	1:3
протіокарб	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 3:1 до 1:3	1:1
протіоконазол	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 1:1 до 1:5	1:2
піраклостробін	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
піраметостробін	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
піраоксистробін	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
піразофос	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 1:1	4:1
прибенкарб	від 15:1 до 1:6	від 5:1 до 1:2	від 4:1 до 1:2	1:1
прифенокс	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
приметаніл	від 30:1 до 1:6	від 10:1 до 1:2	від 3:1 до 1:2	1:1
піріофенон	від 6:1 до 1:12	від 2:1 до 1:4	від 2:1 до 1:4	1:1
піроквілон	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
піролнітрин	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1

квінконазол	від 4:1 до 1:12	від 1:1 до 1:4	від 1:1 до 1:4	1:2
квінометіонат	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
квіноксифен	від 4:1 до 1:18	від 1:1 до 1:6	від 1:1 до 1:6	1:2
квінтозен	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
силтіофам	від 7:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
симеконазол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
спіроксамін	від 22:1 до 1:4	від 7:1 до 1:2	від 5:1 до 1:2	2:1
стрептоміцин	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
сірка	від 300:1 до 3:1	від 100:1 до 9:1	від 75:1 до 9:1	25:1
тебуконазол	від 7:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 1:1 до 1:5	1:2
тебуфлоквін	від 100:1 до 1:100	від 10:1 до 1:10	від 3:1 до 1:3	1:1
теклофталам	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
текназен	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
тербінафін	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
тетраконазол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
тіабендазол	від 45:1 до 1:4	від 15:1 до 1:2	від 11:1 до 2:1	4:1
тифлузамід	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
тіофанат	від 45:1 до 1:3	від 15:1 до 2:1	від 11:1 до 2:1	4:1
тіофанат-метил	від 45:1 до 1:3	від 15:1 до 2:1	від 11:1 до 2:1	4:1
трирам	від 150:1 до 1:2	від 50:1 до 2:1	від 37:1 до 5:1	14:1
тіадиніл	від 12:1 до 1:9	від 4:1 до 1:3	від 2:1 до 1:3	1:1
толклофос-метил	від 150:1 до 1:2	від 50:1 до 2:1	від 37:1 до 5:1	14:1
толілфлуанід	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
триадимефон	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
триадименол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
триаримол	від 3:1 до 1:90	від 1:1 до 1:30	від 1:2 до 1:24	1:7
триазоксид	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 15:1 до 2:1	5:1
трициклозол	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1

тридеморф	від 30:1 до 1:3	від 10:1 до 1:1	від 7:1 до 1:1	2:1
трифлуксисробін	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
трифлумізол	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
трифорин	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
триморфамід	від 45:1 до 1:9	від 15:1 до 1:3	від 7:1 до 1:2	2:1
тритиконазол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
уніконазол	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:5	1:2
валідаміцин	від 150:1 до 1:36	від 50:1 до 1:12	від 3:1 до 1:3	1:1
валіфеналат	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
вінклозолін	від 120:1 до 1:2	від 40:1 до 2:1	від 15:1 до 2:1	6:1
зинеб	від 150:1 до 1:2	від 50:1 до 2:1	від 37:1 до 5:1	14:1
зираам	від 150:1 до 1:2	від 50:1 до 2:1	від 37:1 до 5:1	14:1
зоксамід	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
5-хлор-6-(2,4,6-трифторфеніл)-7-(4-метилпіперидин-1-іл)[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідин	від 15:1 до 1:36	від 5:1 до 1:12	від 1:1 до 1:6	1:2
N-[2-[4-[[3-(4-хлорфеніл)-2-пропін-1-іл]окси]-3-метоксифеніл]етил]-3-метил-2-[(метилсульфоніл)аміно]бутанамід	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
N-[2-[4-[[3-(4-хлорфеніл)-2-пропін-1-іл]окси]-3-метоксифеніл]етил]-3-метил-2-[(етилсульфоніл)аміно]бутанамід	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
2-бутоксиг-6-йодо-3-пропіл-4Н-1-бензопіран-4-он	від 3:1 до 1:36	від 1:1 до 1:12	від 1:1 до 1:12	1:3
3-[5-(4-хлорфеніл)-2,3-диметил-3-ізоксазолідиніл]піридин	від 15:1 до 1:9	від 5:1 до 1:3	від 3:1 до 1:3	1:1
N'-[4-[[3-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2,4-тіадіазол-5-іл]окси]-2,5-диметилфеніл]-N-етил-N-метилметанідамід	від 20:1 до 1:20	від 8:1 до 1:8	від 3:1 до 1:3	1:1
4-фторфеніл N-[1-[[[1-(4-ціанофеніл)етил]сульфоніл]метил]пропіл]карбамат	від 6:1 до 1:18	від 2:1 до 1:6	від 2:1 до 1:4	1:1
N-[[[циклопропілметоксигаміно][6-(дифторметоксиг)-2,3-дифторфеніл]метил]ен]бензолацетамід	від 1:1 до 1:90	від 1:2 до 1:30	від 1:2 до 1:24	1:7
α-[метоксигаміно]-N-метил-2-[[[1-[3-(трифторметил)феніл]етоксигаміно]метил]бензолацетамід	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 3:1 до 1:3	1:1
N'-[4-[4-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-2,5-диметилфеніл]-N-етил-N-метилметанідамід	від 15:1 до 1:18	від 5:1 до 1:6	від 3:1 до 1:3	1:1

N-(4-хлор-2-нітрофеніл)-N-етил-4-метилбензолсульфонамід	від 15:1 до 1:18	від 5:1 до 1:6	від 3:1 до 1:3	1:1
2-[[[3-(2,6-дихлорфеніл)-1-метил-2-пропен-1-іліден]аміно]окси]метил]-α-(метоксііміно)-N-метилбензолацетамід	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 3:1 до 1:3	1:1
пентилN-[4-[[[(1-метил-1H-тетразол-5-іл)фенілметил]ен]аміно]окси]метил]-2-тіазоліл]карбамат	від 9:1 до 1:18	від 3:1 до 1:6	від 3:1 до 1:3	1:1
2-[(3-бром-6-хінолініл)окси]-N-(1,1-диметил-2-бутин-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід	від 5:1 до 1:22	від 2:1 до 1:8	від 2:1 до 1:4	1:1
2-[(3-етиніл-6-хінолініл)окси]-N-[1-(гідроксиметил)-1-метил-2-пропін-1-іл]-2-(метилтіо)ацетамід	від 5:1 до 1:22	від 2:1 до 1:8	від 2:1 до 1:4	1:1
N-(1,1-диметил-2-бутин-1-іл)-2-[(3-етиніл-6-хінолініл)окси]-2-(метилтіо)ацетамід	від 5:1 до 1:22	від 2:1 до 1:8	від 2:1 до 1:4	1:1
1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-ізоксазолін]-2-тіазоліл]-1-піперидиніл]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]етанон	від 1:1 до 1:90	від 1:2 до 1:30	від 1:2 до 1:18	1:6
1-[4-[4-[5R-(2,6-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-ізоксазолін]-2-тіазоліл]-1-піперидиніл]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]етанон	від 1:1 до 1:90	від 1:2 до 1:30	від 1:2 до 1:18	1:6
1-[4-[4-[5-[(2,6-дифторфенокси)метил]-4,5-дигідро-3-ізоксазолін]-2-тіазоліл]-1-піперидиніл]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]етанон	від 1:1 до 1:90	від 1:2 до 1:30	від 1:2 до 1:18	1:6
(2-хлор-6-фторфеніл)метил-2-[1-[2-[3,5-біс(дифторметил)-1H-піразол-1-іл]ацетил]-4-піперидиніл]-4-тіазолкарбоксилат	від 1:1 до 1:90	від 1:2 до 1:30	від 1:2 до 1:18	1:6
(1R)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталеніл-2-[1-[2-[3,5-біс(дифторметил)-1H-піразол-1-іл]ацетил]-4-піперидиніл]-4-тіазолкарбоксилат	від 1:1 до 1:90	від 1:2 до 1:30	від 1:2 до 1:18	1:6
[[4-метокси-2-[[[(3S,7R,8R,9S)-9-метил-8-(2-метил-1-оксопрокси)-2,6-діоксо-7-(фенілметил)-1,5-діоксонан-3-іл]аміно]карбоніл]-3-піридиніл]окси]метил-2-метилпропаноат	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 3:1	7:1
(3S,6S,7R,8R)-3-[[[3-(ацетилокси)-4-метокси-2-піридиніл]карбоніл]аміно]-6-метил-4,9-діоксо-8-(фенілметил)-1,5-діоксонан-7-іл-2-метилпропаноат	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 3:1	7:1
(3S,6S,7R,8R)-3-[[[3-[(ацетилокси)метокси]-4-метокси-2-піридиніл]карбоніл]аміно]-6-метил-4,9-діоксо-8-(фенілметил)-1,5-діоксонан-7-іл-2-метилпропаноат	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 3:1	7:1
(3S,6S,7R,8R)-3-[[[4-метокси-3-[(2-метилпропокси)карбоніл]окси]-2-піридиніл]карбоніл]аміно]-6-метил-4,9-діоксо-8-(фенілметил)-1,5-діоксонан-7-іл-2-метилпропаноат	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 3:1	7:1
N-[[3-(1,3-бензодіоксол-5-ілметокси)-4-метокси-2-піридиніл]карбоніл]-O-[2,5-дидеоокси-3-O-(2-метил-1-оксопропіл)-2-(фенілметил)-L-арабіноноіл]-L-серин, (1→4')-лактон	від 90:1 до 1:4	від 30:1 до 1:2	від 15:1 до 3:1	7:1

5-фтор-2-[(4-метилфеніл)метокси]-4-піримідинамін	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
5-фтор-2-[(4-фторфеніл)метокси]-4-піримідинамін	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
5,8-дифтор-N-[2-[3-метокси-4-[[4-(трифторметил)-2-піридиніл]окси]феніл]етил]-4-хіназолінамін	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
пентил-N-[6-[[[(Z)-[(1-метил-1H-тетразол-5-іл)фенілметиле]ні]аміно]окси]метил]-2-піридинілкарбамат	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
1,1-диметилетил-N-[6-[[[(Z)-[(1-метил-1H-тетразол-5-іл)фенілметиле]ні]аміно]окси]метил]-2-піридинілкарбамат	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
3-бутин-1-іл-N-[6-[[[(Z)-[(1-метил-1H-тетразол-5-іл)фенілметиле]ні]аміно]окси]метил]-2-піридинілкарбамат	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
N-(3',4'-дифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-3-(трифторметил)-2-піразинкарбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-[2-(2,4-дихлорфеніл)-2-метокси-1-метилетил]-3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
3-(дифторметил)-N-[4-фтор-2-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
3-(дифторметил)-1-метил-N-[2-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
ізофетамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
толпрокарб	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
(αR)-2-[(2,5-диметилфенокси)метил]-α-метокси-N-метилбензолацетамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
2,6-диметил-1H, 5H-[1,4]дитііно[2,3-с:5,6-с']дипірол-1,3,5,7(2H, 6H)-тетрон	від 1:1 до 1:400	від 1:4 до 1:100	від 1:8 до 1:50	1:1
1-[[[(2S,3R)-3-(2-хлорфеніл)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-оксираніл]метил]-1H-1,2,4-триазол	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
2-[[[(2S,3R)-3-(2-хлорфеніл)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-оксираніл]метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіон	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
1-[[[(2S,3R)-3-(2-хлорфеніл)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-оксираніл]метил]-5-(2-пропен-1-ілтіо)-1H-1,2,4-триазол	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
α-[3-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4-ізоксазолін]-3-піридинметанол	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
(αS)-[3-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4-ізоксазолін]-3-піридинметанол	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
(αR)-[3-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4-ізоксазолін]-3-піридинметанол	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1

3-[2-[3-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4-ізоксазолін]-2-оксираніл]піридин	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
2-етил-3,7-диметил-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-4-хінолінілметилкарбонат	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
α-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл]-α-етил-1H-1,2,4-триазол-1-етанол	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
α-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл]-α-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-1-етанол	від 36:1 до 1:30	від 12:1 до 1:10	від 6:1 до 1:4	1:1
N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-N-[(2-(1-метилетил)феніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-[[5-хлор-2-(триформетил)феніл]метил]-N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-[[2-хлор-6-(триформетил)феніл]метил]-N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-[[3-хлор-2-фтор-6-(триформетил)феніл]метил]-N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-N-[[5-метил-2-(триформетил)феніл]метил]-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-[[5-хлор-2-(1-метилетил)феніл]метил]-N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-циклопропіл-N-[(2-циклопропілфеніл)метил]-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-циклопропіл-3-(диформетил)-N-[(2-етил-4,5-диметилфеніл)метил]-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-N-[[5-фтор-2-(1-метилетил)феніл]метил]-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
1,1-диметилетил у другому положенні являє собою (b6j) N-циклопропіл-3-(диформетил)-N-[[2-(1,1-диметилетил)феніл]метил]-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-циклопропіл-3-(диформетил)-N-[(2-етил-5-фторфеніл)метил]-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-циклопропіл-N-[(2-циклопропіл-5-фторфеніл)метил]-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-[(5-хлор-2-етилфеніл)метил]-N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-циклопропіл-3-(диформетил)-5-фтор-N-[[2-фтор-6-(1-метилетил)феніл]метил]-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1

N-циклопропіл-3-(дифторметил)-5-фтор-N-[[5-фтор-2-(1-метилетил)феніл]метил]-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-[(2-циклопентил-5-фторфеніл)метил]-N-циклопропіл-3-(дифторметил)-5-фтор-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N'-[2,5-диметил-4-[[3-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл]тіо]феніл]-N-етил-N-метилметанімідамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N'-[4-[[4-хлор-3-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл]тіо]-2,5-диметилфеніл]-N-етил-N-метилметанімідамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N-етил-N'-[4-[[4-фтор-3-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл]тіо]-2,5-диметилфеніл]-N-метилметанімідамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N'-[2,5-диметил-4-[3-[(1,1,2,2-тетрафторетил)тіо]фенокси]феніл]-N-етил-N-метилметанімідамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N'-[2,5-диметил-4-[4-хлор-3-[(1,1,2,2-тетрафторетил)тіо]фенокси]феніл]-N-етил-N-метилметанімідамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N'-[2,5-диметил-4-[4-фтор-3-[(1,1,2,2-тетрафторетил)тіо]фенокси]феніл]-N-етил-N-метилметанімідамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
N'-[2,5-диметил-4-[[3-[(1,1,2,2-тетрафторетил)тіо]феніл]тіо]феніл]-N-етил-N-метилметанімідамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
2-[3,5-біс(дифторметил)-1H-піразол-1-іл]-1-[4-[4-[4,5-дигідро-5-[2-[(метилсульфоніл)окси]феніл]-3-ізоксазолін]-2-тіазоліл]-1-піперидиніл]етанон	від 400:1 до 1:1	від 100:1 до 4:1	від 50:1 до 8:1	1:1
2-[3,5-біс(дифторметил)-1H-піразол-1-іл]-1-[4-[4-[5-[2-фтор-6-[(метилсульфоніл)окси]феніл]-4,5-дигідро-3-ізоксазолін]-2-тіазоліл]-1-піперидиніл]етанон	від 400:1 до 1:1	від 100:1 до 4:1	від 50:1 до 8:1	1:1
2-[3,5-біс(дифторметил)-1H-піразол-1-іл]-1-[4-[4-[5-[2-хлор-6-[(метилсульфоніл)окси]феніл]-4,5-дигідро-3-ізоксазолін]-2-тіазоліл]-1-піперидиніл]етанон	від 400:1 до 1:1	від 100:1 до 4:1	від 50:1 до 8:1	1:1
2-фтор-6-[(8-фтор-2-метил-3-хінолініл)окси]-α,α-диметилбензолметанол	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
2-[(7,8-дифтор-2-метил-3-хінолініл)окси]-6-фтор-α,α-диметилбензолметанол	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
9-фтор-2,3-дигідро-2,2-диметил-5-(3-хінолініл)-1,4-бензоксазепін	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
(1R,2S,5S)-rel-2-(хлорметил)-5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)циклопентанол	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
1-[[4-[(4-хлорфеніл)метил]-1-метил-6-оксабіцикло[3.2.0]гепт-5-іл]метил]-1H-1,2,4-триазол	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-гідрокси-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,1-циклопентандиметанол	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1

3-(дифторметил)-N-(7-фтор-2,3-дигідро-1,1,3-триметил-1H-інден-4-іл)-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
3-[(3,4-дихлор-5-ізотіазоліл)метокси]-1,2-бензізотіазол-1,1-діоксид	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
3-(дифторметил)-N-метокси-1-метил-N-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфеніл)етил]-1H-піразол-4-карбоксамід	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
метил-5H-піроло[3',4':5,6][1,4]дитііно[2,3-с][1,2,5]тіадіазол-5,7(6H)-діон	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
3-(4,4,5-трифтор-3,4-дигідро-3,3-диметил-1-ізохінолініл)хінолін	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
3-(5-фтор-3,4-дигідро-3,3,4,4-тетраметил-1-ізохінолініл)хінолін	від 20:1 до 1:20	від 5:1 до 1:5	від 3:1 до 1:3	1:1
1,1-диметилетил-N-[6-[[[(Z)-[(4,5-дигідро-4-метил-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-фенілметиле]аміно]окси]метил]-2-піридиніл]карбамат	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1
3-бутин-1-ілN-[6-[[[(Z)-[(4,5-дигідро-4-метил-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенілметиле]аміно]окси]метил]-2-піридиніл]карбамат	від 40:1 до 1:10	від 10:1 до 1:3	від 5:1 до 1:2	1:1

У таблиці В нижче наведені варіанти здійснення конкретних композицій, що містять тверду форму сполуки 1 (поліморфну форму В) та додатковий спосіб контролю безхребетних шкідників.

5

Таблиця В

Засіб боротьби з безхребетними шкідниками	Механізм дії або клас хімічних речовин	Типове вагове співвідношення
Абамектин	макроциклічні лактони	від 50:1 до 1:50
Ацетаміпрід	неонікотиноїди	від 150:1 до 1:200
Амітраз	ліганди октопамінових рецепторів	від 200:1 до 1:100
Авермектин	макроциклічні лактони	від 50:1 до 1:50
Азадирахтин	агоністи екдизону	від 100:1 до 1:120
Бета-цифлутрин	модулятори натрієвих каналів	від 150:1 до 1:200
Біфентрин	модулятори натрієвих каналів	від 100:1 до 1:10
Бупрофезин	інгібітори синтезу хітину	від 500:1 до 1:50
Картап	аналоги нерейстоксину	від 100:1 до 1:200
Хлорантраніліпрол	ліганди ріанодінових рецепторів	від 100:1 до 1:120
Хлорфенапір	інгібітори мітохондріального транспорту електронів	від 300:1 до 1:200
Хлорпірифос	інгібітори холінестерази	від 500:1 до 1:200
Клотіанідин	неонікотиноїди	від 100:1 до 1:400
Ціантраніліпрол	ліганди ріанодінових рецепторів	від 100:1 до 1:120
Цифлутрин	модулятори натрієвих каналів	від 150:1 до 1:200
Цигалотрин	модулятори натрієвих каналів	від 150:1 до 1:200
Циперметрин	модулятори натрієвих каналів	від 150:1 до 1:200
Циромазин	інгібітори синтезу хітину	від 400:1 до 1:50
Дельтаметрин	модулятори натрієвих каналів	від 50:1 до 1:400
Діелдрин	циклодієнові інсектициди	від 200:1 до 1:100
Динотефуран	неонікотиноїди	від 150:1 до 1:200
Діюфенолан	інгібітор линяння	від 150:1 до 1:200
Емаектин	макроциклічні лактони	від 50:1 до 1:10
Ендосульфат	циклодієнові інсектициди	від 200:1 до 1:100
Есфенвалерат	модулятори натрієвих каналів	від 100:1 до 1:400

Етипрол	блокатори GABA-регульованих хлоридних каналів	від 200:1 до 1:100
Фенотіокарб		від 150:1 до 1:200
Феноксикарб	імітатори ювенільного гормона	від 500:1 до 1:100
Фенвалерат	модулятори натрієвих каналів	від 150:1 до 1:200
Фіпроніл	блокатори GABA-регульованих хлоридних каналів	від 150:1 до 1:100
Флонікамід		від 200:1 до 1:100
Флубендіамід	ліганди ріанодинових рецепторів	від 100:1 до 1:120
Флуфеноксурон	інгібітори синтезу хітину	від 200:1 до 1:100
Гексафлумурон	інгібітори синтезу хітину	від 300:1 до 1:50
Гідраметилнон	інгібітори мітохондріального транспорту електронів	від 150:1 до 1:250
Імідаклоприд	неонікотиніди	від 1000:1 до 1:1000
Індоксакарб	модулятори натрієвих каналів	від 200:1 до 1:50
Лямбда-цигалотрин	модулятори натрієвих каналів	від 50:1 до 1:250
Люфенурон	інгібітори синтезу хітину	від 500:1 до 1:250
Метафлумізон		від 200:1 до 1:200
Метоміл	інгібітори холінестерази	від 500:1 до 1:100
Метопрен	імітатори ювенільного гормона	від 500:1 до 1:100
Метоксифенозид	агоністи екдизону	від 50:1 до 1:50
Нітенпірам	неонікотиніди	від 150:1 до 1:200
Нітіазин	неонікотиніди	від 150:1 до 1:200
Новалурон	інгібітори синтезу хітину	від 500:1 до 1:150
Оксаміл	інгібітори холінестерази	від 200:1 до 1:200
Піметрозин		від 200:1 до 1:100
Піретрин	модулятори натрієвих каналів	від 100:1 до 1:10
Піридабен	інгібітори мітохондріального транспорту електронів	від 200:1 до 1:100
Піридаліл		від 200:1 до 1:100
Пірипроксифен	імітатори ювенільного гормона	від 500:1 до 1:100
Ріанодин	ліганди ріанодинових рецепторів	від 100:1 до 1:120
Спінеторам	макроциклічні лактони	від 150:1 до 1:100
Спіносад	макроциклічні лактони	від 500:1 до 1:10
Спіродиклофен	інгібітори біосинтезу ліпідів	від 200:1 до 1:200
Спіромезифен	інгібітори біосинтезу ліпідів	від 200:1 до 1:200
Тебуфенозид	агоністи екдизону	від 500:1 до 1:250
Тіаклоприд	неонікотиніди	від 100:1 до 1:200
Тіаметоксам	неонікотиніди	від 1250:1 до 1:1000
Тіодикарб	інгібітори холінестерази	від 500:1 до 1:400
Тіосультап-натрій		від 150:1 до 1:100
Тралометрин	модулятори натрієвих каналів	від 150:1 до 1:200
Триамаат	інгібітори холінестерази	від 250:1 до 1:100
Трифлумурон	інгібітори синтезу хітину	від 200:1 до 1:100
Bacillus thuringiensis	біологічні засоби	від 50:1 до 1:10
дельта-ендотоксин Bacillus thuringiensis	біологічні засоби	від 50:1 до 1:10
NPV (наприклад, Gemstar)	біологічні засоби	від 50:1 до 1:10

Захворювання, спричинені грибовими патогенами, контролюють агрономічними та неагрономічними шляхами застосування твердої форми сполуки 1, зазвичай у формі композиції, у біологічно ефективній кількості, щодо середовища грибових патогенів, включаючи агрономічне та/або неагрономічне місцезоналення захворювання, на площу, що підлягає контролю, або безпосередньо щодо грибового патогену, що підлягає контролю.

Таким чином, даний винахід передбачає засіб для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибовими патогенами, у агрономічних та/або неагрономічних шляхах використання, включаючи застосування щодо рослини, або насінини, або середовища, в якому знаходиться рослина або насіння, біологічно ефективної кількості твердої форми

сполуки 1 або з композицією, що містить щонайменше одну таку сполуку, або композицією, що містить одну таку сполуку та щонайменше одну додаткову біологічно активну сполуку або засіб. Приклади придатних композицій, що містять тверду форму сполуки 1 та щонайменше одну додаткову біологічно активну сполуку або засіб, включають гранульовані композиції, де додаткова активна сполука присутня у тій самій гранулі, що й сполука за даним винаходом або у окремих гранулах відносно тих, що містять сполуку за даним винаходом.

Варіанти здійснення способу за даним винаходом включають приведення в контакт із середовищем існування. Варто відзначити спосіб, де середовищем існування є рослина. Також варто відзначити спосіб, де середовищем існування є тварина. Також варто відзначити спосіб, де середовищем існування є насінина.

Щоб досягти контакту з твердою формою сполуки 1 або композицією за даним винаходом для захисту польової культури від захворювань, спричинених грибковими патогенами, тверду форму сполуки 1 або композицію зазвичай застосовують щодо насінини культури до посадки, щодо надземних частин (наприклад, листя, стебел, квітів, плодів) сільськогосподарської рослини або щодо ґрунту або іншого середовища для росту до або після посадки культури.

Один варіант здійснення способу приведення в контакт здійснюють шляхом розпилювання. Альтернативно, гранульовану композицію, що містить сполуку за даним винаходом, можна наносити на листя рослини або вносити в ґрунт. Тверді форми сполуки 1 також можуть бути ефективно доставлені шляхом поглинання рослиною за рахунок приведення рослини в контакт із композицією, яка містить сполуку за даним винаходом, застосовувану у формі рідкого складу для промокання ґрунту, гранульованого складу для ґрунту, під час обробки ящика для розсади або під час занурення пересаджуваних рослин. Варто відзначити композицію за даним винаходом у формі рідкого складу для промокання ґрунту. Також варто відмітити спосіб захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що включає застосування щодо рослини, або насінини, або до середовища рослини або насінини біологічно ефективної кількості твердої форми сполуки 1 або з композицією, що містить біологічно ефективну кількість твердої форми сполуки 1. Також варто відмітити, що тверді форми сполуки 1 також ефективні при локальному нанесенні на місце захворювання. Інші способи приведення в контакт включають застосування твердої форми сполуки 1 або композиції за даним винаходом за допомогою розчинів для безпосереднього розпилювання та розчинів для розпилювання з післядією, розчинів для авіаційного розпилювання, гелів, покриттів для насіння, мікроінкапсульованих препаратів, препаратів для системного поглинання, принад, вушних бирок, болюсів, туманоутворювачів, фумігантів, аерозолів, пілоподібних препаратів і багатьох інших. Один варіант здійснення способу приведення в контакт передбачає безусадкову гранулу, паличку або таблетку добрива, які містять тверду форму сполуки 1 або композицію за даним винаходом. Твердими формами сполуки 1 також можна просочувати будівні матеріали.

Тверді форми сполуки 1 також придатні в способах обробки насіння для захисту насіння від захворювань, спричинених грибковими патогенами. У контексті даного розкриття та формули винаходу обробка насіння означає приведення насіння в контакт із біологічно ефективною кількістю твердої форми сполуки 1, яку зазвичай складають у формі композиції за даним винаходом. Обробка насіння забезпечує захист насіння від захворювань, спричинених грибковими патогенами, та зазвичай також може забезпечити захист коренів та інших частин рослини, що контактують з ґрунтом навколо паростка, що проростає з насінини, що розвивається. Обробка насіння може також забезпечувати захист листя шляхом перенесення сполуки 1 або другого активного інгредієнта в рослину, що розвивається. Обробки насінини можна застосовувати до всіх типів насіння, у тому числі до таких, з яких будуть проростати рослини, генетично трансформовані для експресії спеціальних ознак. Ілюстративні приклади генетично трансформованих рослин включають рослини, які експресують білки, токсичні для паразитичних нематод, такі як токсин *Bacillus thuringiensis*, або рослини, які експресують білки, що надають стійкість до гербіцидів, такі як гліфосатацетилтрансфераза, яка забезпечує стійкість до гліфосату.

Один спосіб обробки насіння здійснюють шляхом розпилювання на насінину твердої форми сполуки 1 (тобто у формі складеної композиції) або обпилювання насіння нею перед посівом насіння. Композиції, складені для обробки насінини, зазвичай містять плівкоутворювач або адгезійний засіб. Отже, композиція для нанесення покриття на насіння за даним винаходом зазвичай містить біологічно ефективну кількість твердої форми сполуки 1 та плівкоутворювач або адгезійний засіб. Насінину можна покривати за допомогою розпилювання текучого концентрату суспензії безпосередньо на шар насіння, що обертається, а потім просушування насіння. Альтернативно, на насінину можна розпилювати склади інших типів, такі як змочувані

порошки, розчини, суспензії, концентрати, здатні до емульгування, та емульсії у воді. Цей спосіб є особливо придатним для нанесення плівкових покриттів на насіння. Фахівцям в даній галузі доступні різні машини та способи для нанесення покриття. Придатні способи включають наведені в P. Kusters et al., Seed Treatment: Progress and Prospects, 1994 BCPC Mongraph No. 57, та літературних джерелах, наведених в даному документі.

Тверді форми сполуки 1 та їхні композиції, як окремо, так і в комбінації з іншими інсектицидами, нематодцидами та фунгіцидами, є особливо застосовними для обробки насіння сільськогосподарських культур, у тому числі, без обмеження, маїсу або кукурудзи, сої, бавовнику, зернових культур (наприклад, пшениці, вівса, ячменю, жита та рису), картоплі, овочів та олійного рапсу.

Інші інсектициди або нематодциди, з якими можуть бути складені сполуки формули 1 для одержання сумішей, застосовних для обробки насіння, включають, без обмеження, абамектин, ацетаміпрід, акринатрин, амітраз, авермектин, азадирахтин, бенсультап, біфентрин, бупрофезин, кадусафос, карбарил, карбофуран, картап, хлорантраніліпрол, хлорфенапір, хлорпіріфос, клотіанідин, ціантраніліпрол, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, гамма-цигалотрин, лямбда-цигалотрин, циперметрин, альфа-циперметрин, зета-циперметрин, циромазин, дельтаметрин, діелдрин, динотефуран, діофенолан, емаектин, ендосульфат, есфенвалерат, етипрол, етофенпрокс, етоксазол, фенотіокарб, феноксикарб, фенвалерат, фіпроніл, флонікамід, флубендіамід, флуфеноксурон, флувалінат, форметанат, фостіазат, гексафлумурон, гідраметилнон, імідаклопрід, індоксакарб, люфенурон, метафлумізон, метіокарб, метоміл, метопрен, метоксифенозид, нітенпірам, нітіазин, новалурон, оксаміл, піметрозин, піретрин, піридабен, піридаліл, пірипроксифен, ріанодин, спінеторам, спіносад, спіродиклофен, спіромезифен, спіротетрамат, сульфоксафлор, тебуфенозид, тетраметрин, тіаклопрід, тіаметоксам, тіодикарб, тіосульфат-натрій, тралометрин, триазамат, трифлумурон, дельта-ендотоксини *Bacillus thuringiensis*, усі штами *Bacillus thuringiensis* та всі штами вірусів ядерного поліедрозу.

Фунгіциди, з якими можуть бути складені тверді форми сполуки 1 для одержання сумішей, застосовних для обробки насіння, включають, без обмеження, амісулбром, азоксистробін, боскалід, карбендазим, карбоксин, цимоксаніл, ципроконазол, дифеноконазол, диметоморф, флуазинам, флудіоксоніл, флуквіконазол, флуопіколід, флуоксастробін, флутриафол, флуксапіроксад, іпконазол, іпродіон, металаксил, мефеноксам, метконазол, міклобутаніл, паклобутразол, пенфлуфен, піоксистробін, протіконазол, піраклостробін, седаксан, силтіофам, тебуконазол, тіабендазол, тіофанат-метил, тирам, трифлуксистробін та тритіконазол.

Композиції, що містять тверді форми сполуки 1 та застосовні для обробки насіння, додатково можуть містити бактерії та гриби, які мають здатність до забезпечення захисту від згубних ефектів патогенних для рослин грибів або бактерій та/або ґрунтових тварин, таких як нематоди. Бактерії, що виявляють нематодцидні властивості, можуть включати без обмеження *Bacillus firmus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Pasteuria penetrans* та *Pasteuria nishizawae*. Прийнятним штамом *Bacillus firmus* є штам CNCM I-1582 (GB-126), який комерційно доступний як BioNem™. Придатним штамом *Bacillus cereus* є штам NCMM I-1592. Обидва штами *Bacillus* розкрито в US 6406690. Іншими придатними бактеріями, які виявляють нематодцидну активність, є *B. amyloliquefaciens* IN937a та штам GB03 *B. subtilis*. Бактерії, які виявляють фунгіцидні властивості, можуть включати, без обмеження, штам GB34 *B. pumilus*. Види грибів, що виявляють нематодцидні властивості, можуть включати без обмеження *Myrothecium verrucaria*, *Raecilomyces lilacinus* та *Purpureocillium lilacinum*.

Способи обробки насіння також можуть включати застосування одного або декількох нематодцидних засобів природного походження, таких як білок-еліситор, що має назву гарпін, який виділяють із певних бактеріальних патогенів рослин, таких як *Erwinia amylovora*. Прикладом є технологія обробки насіння Harpin-N-Tek, доступна у вигляді N-Hibit™ Gold CST.

Обробки насіння також можуть передбачати один або декілька видів бульбочкових бактерій, що живуть у коренях бобових, таких як мікросимбіонтна азотфіксуєча бактерія *Bradyrhizobium japonicum*. Ці інокулянти необов'язково можуть містити один або декілька ліпохітоолігосахаридів (LCO), які є чинниками утворення бульбочок (Nod), продукованих бульбочковими бактеріями під час ініціювання утворення бульбочок на корінні бобових рослин. Наприклад, фірмова технологія обробки насіння Optimize® включає LCO Promoter Technology™ у комбінації з інокулянтом.

Способи обробки насіння також можуть включати застосування одного або декількох ізофлавононів, які можуть підвищувати рівень колонізації коріння мікоризними грибами. Мікоризні гриби поліпшують ріст рослин шляхом посилення поглинання корінням поживних речовин, таких як вода, сульфати, нітрати, фосфати та метали. Приклади ізофлавононів включають без

обмеження геністеїн, біоханін А, формононетин, даїдзеїн, гліцитеїн, гесперетин, нарингенін та пратензеїн. Формононетин доступний як активний інгредієнт у продукті, який містить мікоризний інокулянт, такому як PNC Colonize® AG.

Способи обробки насіння також можуть включати застосування одного або декількох активаторів захисних механізмів рослин, які індукують системну набуту стійкість у рослин після контакту з патогеном. Прикладом активатора захисних механізмів рослин, який індукує такі захисні механізми, є ацибензолар-S-метил.

Оброблене насіння, як правило, містить тверду форму сполуки 1 у кількості від приблизно 0,1 г до 1 кг на 100 кг насіння (тобто від приблизно 0,0001 до 1 % за вагою насіння до обробки). Текуча суспензія, складена для обробки насіння, зазвичай містить від приблизно 0,5 до приблизно 70 % активного інгредієнта, від приблизно 0,5 до приблизно 30 % плівкоутворювального клею, від приблизно 0,5 до приблизно 20 % диспергувального засобу, від 0 до приблизно 5 % загусника, від 0 до приблизно 5 % пігменту та/або барвника, від 0 до приблизно 2 % протипінного засобу, від 0 до приблизно 1 % консерванту та від 0 до приблизно 75 % легкого рідкого розріджувача.

Тверді форми сполуки 1 можна застосовувати без інших допоміжних речовин, але найчастіше застосовуватиметься склад, який містить один або декілька активних інгредієнтів з придатними носіями, розріджувачами та поверхнево-активними речовинами, можливо в комбінації з їжею залежно від передбачуваного кінцевого застосування. Один зі способів застосування включає розпилювання водної дисперсії або розчину сполуки за даним винаходом на основі рафінованої олії. Комбінації з аерозольними оліями, концентратами аерозольних олій, адгезивними засобами, допоміжними засобами, іншими розчинниками та синергістами, такими як піперонілбутоксид, часто підвищують ефективність сполуки. У випадку неагрономічних шляхів застосування такі розпилювані розчини можна застосовувати з контейнерів для розпилювання, таких як балон, пляшка або інший контейнер, або за допомогою насоса, або за допомогою вивільнення їх з контейнера під тиском, наприклад, з аерозольного балона для розпилювання під тиском. Такі розпилювані композиції можуть набувати різних форм, наприклад, розпилюваних розчинів, складів для тонкого розпилювання, пін, димів або туману. Отже, при необхідності для застосування, такі розпилювані композиції можуть додатково містити гази-витискувачі, піноутворювачі і т. д. Варто відмітити розпилювану композицію, що містить біологічно ефективну кількість твердої форми сполуки 1 або її композицію та носій. Один варіант здійснення такої розпилюваної композиції включає біологічно ефективну кількість твердої форми сполуки 1 або її композицію та газ-витискувач. Типові гази-витискувачі включають без обмеження метан, етан, пропан, бутан, ізобутан, бутен, пентан, ізопентан, неопентан, пентен, гідрофторвуглеці, хлорфторвуглеці, диметиловий етер та суміші вищевказаних.

Не дивлячись на те, що розпилювану композицію одержують шляхом розведення водою, достатня концентрація фунгіцидної композиції згідно з даним винаходом може забезпечити достатню ефективність контролю грибкових патогенів, при цьому окремо складені продукти допоміжних засобів також можна додавати до розпилюваних бакових сумішей. Дані допоміжні засоби, зазвичай відомі як "розпилювані допоміжні засоби" або "допоміжні засоби бакової суміші" та містять будь-яку речовину, введену у суміш у розпилювальному баці, для поліпшення дії пестициду або зміни фізичних властивостей розпилюваної суміші. Допоміжні засоби можуть бути аніонними або неіонними поверхнево-активними речовинами, емульгуючими засобами, рослинними оліями на петролейній основі, рослинними оліями, одержаними з насіння, підкислюючими засобами, буферами, загусниками або протиспінюючими засобами. Допоміжні засоби використовують для підвищення ефективності (наприклад, біологічної доступності, адгезії, проникнення, однорідності покриття та стійкості захисту) або мінімізації або усунення проблем при обробці шляхом розпилення, пов'язаних з несумісністю, піноутворенням, дрейфом, випаровуванням, летючістю та розкладом. Для досягнення оптимальної ефективності допоміжні засоби вибирають з урахуванням властивостей активного інгредієнта, складу та цілі (наприклад, сільськогосподарської культури, комах шкідників).

Кількість допоміжних засобів, що додають до розпилюваних сумішей, зазвичай знаходиться у діапазоні від приблизно 2,5 до 0,1 % за об'ємом. Норми застосування допоміжних засобів, що додають до розпилюваних сумішей, складають, як правило, від приблизно 1 до 5 л на гектар. Типові приклади розпилюваних допоміжних засобів включають: 47 % метилована рапсова олія у рідких вуглеводнях Adigor® (від Syngenta), поліалкіленоксид-модифікований гептаметилтрисилоксан Silwet® (від Helena Chemical Company) та Assist® (BASF), 17 % суміш поверхнево-активної речовини з 83 % мінеральним маслом на основі парафіну.

Неагрономічні шляхи застосування відносяться до захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, на площах, що відрізняються від полів сільськогосподарських рослин. Неагрономічні шляхи застосування сполук та композицій за даним винаходом включають контроль захворювань, спричинених грибковими патогенами, у зерні, бобах або інших продуктах харчування, а також у текстильних виробках або будівельних матеріалах, що зберігаються. Неагрономічні шляхи застосування твердих форм та композицій за даним винаходом також включають контроль грибкових патогенів на декоративних рослинах, у лісах, у садах, вздовж узбіч та залізничних трас та на дерні, такому як газони, поля для гольфу та пасовища. Неагрономічні шляхи застосування сполук та композицій за даним винаходом також включають контроль грибкових патогенів в будинках та інших спорудах, які можуть бути заселеними людьми та/або домашніми, сільськогосподарськими, фермерськими тваринами, у зоопарках або іншими тваринами.

Тверді форми сполуки 1 також є придатними для обробки матеріалу для розмноження рослин, відмінного від насінини, такого як плоди, бульби або паростки рослин. Матеріал для розмноження можна обробляти сполуками перед садінням, або ж сполуки можна застосовувати щодо місця садіння, в яке буде висаджений матеріал для розмноження.

У випадках агрономічних шляхів використання норма використання, необхідна для ефективного контролю (тобто біологічно ефективна кількість), буде залежати від таких факторів, як конкретні види грибкових патогенів, що підлягають контролю, стадія розвитку гриба, ступінь хвороби, місце розташування, пора року, культура-хазяїн, вологість навколишнього середовища, температура і т. п. За звичайних умов норми використання від приблизно 0,01 до 2 кг активних інгредієнтів на гектар є достатніми для контролю захворювань, спричинених грибковими патогенами, у агрономічних екосистемах, але може бути достатньо лише 0,0001 кг/гектар або може бути необхідно не менш ніж 8 кг/гектар. Для неагрономічних застосувань ефективні норми застосування будуть змінюватися від приблизно 1,0 до 50 мг/квадратний метр, але може бути достатньо всього 0,1 мг/квадратний метр або ж може знадобитися не менше 150 мг/квадратний метр. Фахівець у даній галузі легко може визначити біологічно ефективну кількість, необхідну для бажаного рівня контролю захворювань, спричинених грибковими патогенами.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Поліморф 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну, позначений як форма В, який характеризується порошковою дифракційною рентгенограмою в $\text{Cu(K}\alpha\text{)}$ при кімнатній температурі, що має щонайменше рефлекси при кутах відбиття 2θ

2θ	2θ
10,894	24,285
15,361	25,84
16,134	27,54
17,718	29,449
20,322	

2. Поліморф 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну, позначений як форма А, який характеризується порошковою дифракційною рентгенограмою в $\text{Cu(K}\alpha\text{)}$ при кімнатній температурі, що має щонайменше рефлекси при кутах відбиття 2θ

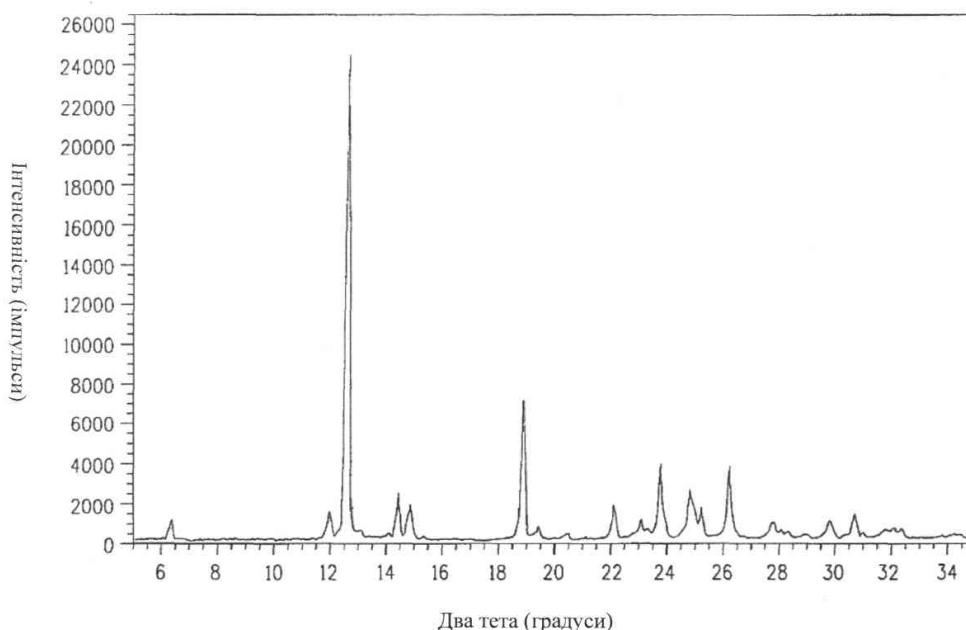
2θ	2θ
6,395	22,23
12,668	23,885
14,507	24,919
14,99	26,34
18,984	

3. Спосіб одержання поліморфної форми В за п. 1, що включає утворення зависі однієї або декількох твердих форм 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну, вибраних з групи форми А, аморфних форм та сумішей будь-яких з вищевказаних з формою В за допомогою розчинника та підтримання зависі при перетворенні твердої форми 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну на поліморфну форму В.

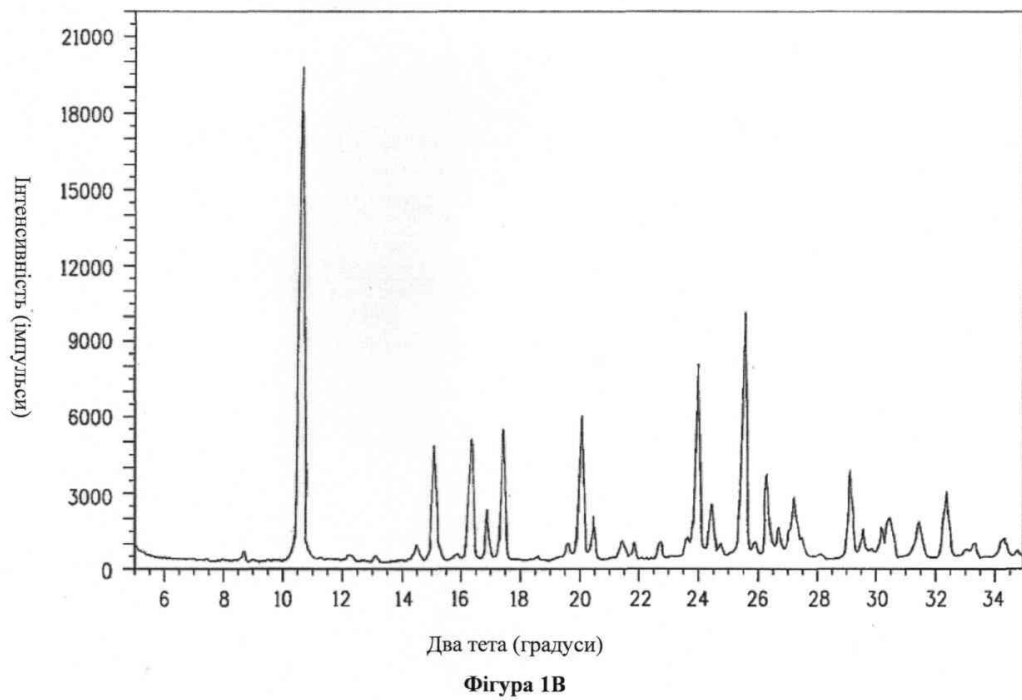
4. Спосіб за п. 3, де тверді форми 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну містять поліморфну форму А.

5. Спосіб за п. 3, де тверді форми 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну містять суміш поліморфів форми А та форми В.

6. Спосіб за п. 3, де зародкові кристали поліморфної форми В за п. 1 додають до зависі.
7. Спосіб за п. 3, де завись перемішують.
8. Спосіб за п. 3, де розчинник містить одне або декілька з води, C_4 - C_8 естеру, C_1 - C_4 алканолу, C_3 - C_8 кетону, C_4 - C_8 етеру, C_2 - C_7 нітрилу або ароматичного C_7 - C_9 вуглеводню.
- 5 9. Спосіб за п. 8, де розчинник містить одне або декілька з води або метанолу.
10. Спосіб одержання поліморфної форми В за п. 1, що включає (А) приведення в контакт 1-(2-бром-4-фторфеніл)-2-пропанону та 1-хлор-3-фтор-2-ізотіоціаногбензолу у присутності першого розчинника з утворенням реакційної суміші, що містить тіоамідну проміжну сполуку, (В) необов'язково виділення тіоамідної проміжної сполуки, (С) приведення в контакт тіоамідної проміжної сполуки з метилгідразином у присутності другого розчинника з утворенням реакційної суміші, що містить 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1Н-піразол-5-амін, та (D) кристалізацію 4-(2-бром-4-фторфеніл)-N-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,3-диметил-1Н-піразол-5-аміну у вигляді поліморфної форми В.
- 10 11. Спосіб за п. 10, де на стадії (D) сполуку 1 кристалізують у присутності зародкових кристалів поліморфної форми В.
- 15 12. Спосіб за п. 10, де на стадії (D) сполуку 1 кристалізують у присутності третього розчинника та зародкових кристалів поліморфної форми В.
13. Спосіб за п. 12, де третій розчинник містить одне або обидва з води або метанолу.
14. Композиція для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що містить (а) поліморфну форму В за п. 1 та (b) щонайменше один додатковий компонент, вибраний з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких носіїв.
- 20 15. Композиція для захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що містить (а) поліморфну форму В за п. 1 та (b) щонайменше один інший нематодцид, інсектицид та/або фунгіцид.
- 25 16. Спосіб захисту рослини або насінини рослини від захворювань, спричинених грибковими патогенами, що включає застосування щодо рослини або насінини, або середовища, у якому знаходиться рослина або насінина, біологічно ефективної кількості поліморфної форми В за п. 1.



Фігура 1А



Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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