

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191687** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.11.02

(51) Int. Cl. *A01N 43/56* (2006.01)
A01P 5/00 (2006.01)
A01P 7/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.23

(54) **НЕМАТОЦИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ**

(31) 1821036.9

(32) 2018.12.21

(33) GB

(86) PCT/EP2019/086912

(87) WO 2020/128091 2020.06.25

(71) Заявитель:
СИНГЕНТА ПАРТИСИПЕЙШНС АГ
(CH)

(72) Изобретатель:

**Симмонс Джеффри (US), Женни
Доменика (CH), Айрленд Дейл Стивен
(US), Даттон Ана Кристина, Слатс
Бригитте (CH)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к применению N-метокси(фенилэтил)пиразолкарбоксамидов для контроля нематод в сельском хозяйстве и в качестве антигельминтных средств в отношении эндопаразитов у животных и людей, а также к композициям, содержащим такие соединения. Изобретение дополнительно относится к применению данных соединений или композиций для контроля нематод и/или гельминтов, в частности для контроля паразитирующих на растениях нематод, и к применению данных соединений в получении нематоцидных и/или антигельминтных композиций.

A1

202191687

202191687

A1

НЕМАТОЦИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

5 Настоящее изобретение относится к применению N-метокси(фенилэтил)пиразолкарбоксамидов для контроля нематод в сельском хозяйстве и в качестве антигельминтных средств в отношении эндопаразитов у животных и людей, а также к композициям, содержащим такие соединения. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению данных соединений или композиций для
10 контроля нематод и/или гельминтов, в частности для контроля паразитирующих на растениях нематод, и к применению данных соединений в получении нематоцидных и/или антигельминтных композиций.

Паразитирующие на растениях нематоды, многие из которых являются корнеедами, обнаруживаются в большинстве растений. Хотя некоторые из них
15 являются эктопаразитическими, питающимися извне через стенки растений, другие являются эндопаразитическими, живущими и питающимися в ткани растений, например, корнях, клубнях, почках, семенах и т. п. Экономически важные вредители включают некоторых основных эндопаразитических корнеедов, например, галловые нематоды (виды *Meloidogyne*), почковидные нематоды (виды *Rotylenchulus*),
20 цистообразующие нематоды (виды *Heterodera*) и ранящие корни нематоды (виды *Pratylenchus*). Повреждение растений может быть непосредственным, заключающимся в том, что питание нематоды может приводить к снижению поглощения питательных веществ и воды в растении, или косвенным, заключающимся в том, что питание создает раны в растении, и они подвержены вторичному патогенному инфицированию
25 бактериями, вирусами и/или грибами. Поскольку одна нематода может либо уничтожить, либо иметь значительное вредное влияние на урожайность растения, можно увидеть, что контроль нематод в сельском хозяйстве и садоводческой промышленности очень необходим. Обычно это достигается путем применения химических соединений с нематоцидной активностью. В идеале такие соединения
30 должны иметь высокую активность, активность широкого спектра в отношении различных линий нематод и не должны быть токсичными для нецелевого организма.

Соединение 3-(дифторметил)-N-метокси-1-метил-N-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (пидифлуметофен), описанное в WO2010/063700, является новым фунгицидом для листьев широкого спектра действия

и первым примером новой группы *N*-метокси-(фенилэтил)пиразолкарбоксамидов в группе ингибиторов сукцинатдегидрогеназы (SDHI). Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении, заключающемся в том, что 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид также
5 проявляет антинематодную активность и может, таким образом, теперь использоваться в борьбе против нематод и/или эндопаразитов у животных или людей.

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение относится к применению 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид или его агрохимически приемлемой соли, изомера, стереоизомера, диастереоизомера, энантиомера или таутомера для
10 контроля нематод.

Во втором аспекте предусмотрен способ контроля паразитирующей на растениях нематоды, причем указанный способ включает применение эффективного количества 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид в отношении паразитирующей на
15 растениях нематоды или места обитания паразитирующей на растениях нематоды.

В третьем аспекте предусмотрен способ контроля заражения полезного растения паразитирующей на растениях нематодой, причем указанный способ включает применение эффективного количества 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид в отношении семени растения
20 или корней растения полезного растения перед посадкой.

В четвертом аспекте предусмотрен материал для размножения растений, содержащий прикрепленный к нему 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, так что указанный материал для
25 размножения растений обеспечивает растение, свободное от инфекции, вызываемой нематодами, при размножении.

В пятом аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция для контроля гельминтов или членистоногих эндо- или эктопаразитов, которая содержит 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-
30 пиразол-4-карбоксамид, физиологически приемлемый носитель и необязательно одно или несколько традиционных вспомогательных веществ для составления.

В шестом аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, физиологически приемлемый носитель и необязательно одно

или несколько традиционных вспомогательных веществ для составления, для предупреждения инфицирования гельминтами или членистоногими эндо- или эктопаразитами и/или заболеваний, которые переносятся ими.

3-(Дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-
5 1*H*-пиразол-4-карбоксамид и его получение описаны в WO2010/063700, WO2013/127764 и WO2014/206855. Специалист поймет, что 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид существует в двух энантиомерных формах: 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[(1*R*)-1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид и 3-
10 (дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[(1*S*)-1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид. Оба энантиомера можно использовать для контроля нематод согласно настоящему изобретению, по отдельности или в виде рацемата. Соединение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид может называться в данном документе полным названием или,
15 альтернативно, как "соединение".

Как описано в данном документе, настоящее изобретение относится к способам контроля нематод, обычно включающим применение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид в
отношении организма, подлежащего защите, или места его произрастания в
20 эффективном количестве для воздействия на нематоду. Такие способы являются особенно подходящими в отношении нематод, которые представляют собой паразитирующие на растениях нематоды, находящиеся в почве; следовательно, такие способы включают применение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид в отношении почвы или корней,
25 семян или другого материала для размножения растений полезных растений.

Применяемый в данном документе термин "полезные растения" обычно включает растения следующих видов: разновидности виноградной лозы; злаковые, такие как пшеница, ячмень, рожь или овес; свекла, например, сахарная свекла или кормовая свекла; плодовые культуры, например, семечковые, косточковые или ягодные
30 культуры, например, разновидности яблони, разновидности груши, разновидности сливы, разновидности персика, разновидности миндаля, разновидности вишни, разновидности клубники, разновидности малины или разновидности ежевики; бобовые растения, такие как бобы, чечевица, горох или соя; масличные растения, такие как рапс, горчица, мак, разновидности оливок, подсолнечник, кокосовый орех, разновидности

клещевины, какао-бобы или земляные орехи; огуречные растения, такие как кабачки, огурцы или дыни; волокнистые растения, такие как хлопок, лен, конопля и джут, цитрусовые, такие как апельсины, лимоны, грейпфрут или мандарины; овощи, такие как шпинат, салат-латук, спаржа, капуста, морковь, лук, томаты, картофель, разновидности тыквы и паприка; лавровые, такие как авокадо, корица или камфора; рис; маис; табак; орехи; кофейное дерево; сахарный тростник; чай; вьющиеся растения; хмель; дуриан; бананы; каучуконосные растения; дерн и декоративные растения, такие как цветы, кустарники, лиственные деревья и вечнозеленые растения, например, хвойные деревья. Данный вышеуказанный перечень не является каким-либо ограничением. Однако особенно предпочтительные полезные растения включают сою, пшеницу, маис или хлопок.

Термин "полезные растения" следует понимать как включающий также полезные растения, которым была придана толерантность к гербицидам, таким как бромоксинил, или классам гербицидов (таким как, например, ингибиторы HPPD, ингибиторы ALS, например, примисульфурон, просульфурон и трифлорисульфурон, ингибиторы EPSPS (5-енол-пировил-шикимат-3-фосфатсинтазы), ингибиторы GS (глутаминсинтазы)) в результате осуществления традиционных способов селекции или генной инженерии. Примером сельскохозяйственной культуры, которой была придана толерантность к имидазолинонам, например имазамоксу, посредством осуществления традиционных способов селекции (мутагенез), является сурепица Clearfield® (канола). Примеры сельскохозяйственных культур, которым была придана толерантность к гербицидам или классам гербицидов с помощью методов генной инженерии, включают устойчивые к глифосату и глюфосинату сорта маиса, коммерчески доступные под торговыми названиями RoundupReady®, Herculex I® и LibertyLink®.

Термин "полезные растения" следует понимать как также включающий полезные растения, которые были трансформированы посредством применения методик с использованием рекомбинантных ДНК таким образом, что они стали способны синтезировать один или несколько токсинов избирательного действия, таких как известные, например, у токсинообразующих бактерий, в особенности бактерий рода *Bacillus*.

Токсины, которые могут быть экспрессированы такими трансгенными растениями, включают, например, инсектицидные белки, например инсектицидные белки из *Bacillus cereus* или *Bacillus popilliae*; или инсектицидные белки из *Bacillus thuringiensis*, такие как δ -эндотоксины, например CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2),

CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) или Cry9C, или вегетативные инсектицидные белки (VIP), например VIP1, VIP2, VIP3 или VIP3A; или инсектицидные белки бактерий, колонизирующих нематод, например, *Photorhabdus* spp. или *Xenorhabdus* spp., таких как *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; токсины, продуцируемые животными, такие как токсины скорпионов, токсины паукообразных, токсины ос и другие специфические для насекомых нейротоксины; токсины, продуцируемые грибами, такие как токсины стрептомицетов, растительные лектины, такие как лектины гороха, лектины ячменя или лектины подснежника; агглютинины; ингибиторы протеиназы, такие как ингибиторы трипсина, ингибиторы серинпротеазы, пататин, цистатин, ингибиторы папаина; белки, инактивирующие рибосому (RIP), такие как рицин, RIP кукурузы, абрин, люффин, сапорин или бриодин; ферменты метаболизма стероидов, такие как 3-гидроксистероидоксидаза, экдистероид-UDP-гликозилтрансфераза, холестеролоксидазы, ингибиторы экдизона, HMG-COA-редуктаза, блокаторы ионных каналов, такие как блокаторы натриевых или кальциевых каналов, эстераза ювенильного гормона, рецепторы диуретических гормонов, стильбенсинтаза, дибензилсинтаза, хитиназы и глюканазы.

В контексте настоящего изобретения под δ -эндотоксинами, например CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) или Cry9C, или вегетативными инсектицидными белками (VIP), например VIP1, VIP2, VIP3 или VIP3A, определено следует понимать также гибридные токсины, усеченные токсины и модифицированные токсины. Гибридные токсины получают рекомбинантным способом с помощью новой комбинации различных доменов таких белков (см., например, WO 02/15701). Пример усеченного токсина представляет собой усеченный CryIA(b), который экспрессируется в маисе Bt11 от Syngenta Seed SAS, как описано ниже. В случае модифицированных токсинов заменены одна или несколько аминокислот токсина, встречающегося в природе. При таких аминокислотных заменах в токсин предпочтительно вводят не присутствующие в природном токсине последовательности распознавания протеазы, такие как, например, в случае CryIIIA055, катепсин-D-распознающая последовательность вставлена в токсин CryIIIA (см. WO 03/018810).

Примеры таких токсинов или трансгенных растений, способных синтезировать такие токсины, раскрыты, например, в EP-A-0374753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0427529, EP-A-451878 и WO 03/052073.

Способы получения таких трансгенных растений в целом известны специалисту в данной области и описаны, например, в публикациях, упомянутых выше. Дезоксирибонуклеиновые кислоты CryI-типа и их получение известны, например, из WO 95/34656, EP-A-0367474, EP-A-0401979 и WO 90/13651.

5 Токсин, содержащийся в трансгенных растениях, придает растениям толерантность в отношении вредных насекомых. Такие насекомые могут принадлежать к любой таксономической группе насекомых, но особенно часто встречаются среди жуков (Coleoptera), двукрылых насекомых (Diptera) и бабочек (Lepidoptera).

10 Трансгенные растения, содержащие один или несколько генов, которые кодируют устойчивость к насекомым и экспрессируют один или несколько токсинов, являются известными, и некоторые из них коммерчески доступны. Примерами таких растений являются: YieldGard® (сорт маиса, экспрессирующий токсин CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (сорт маиса, экспрессирующий токсин CryIIIВ(b1)); YieldGard Plus® (сорт маиса, экспрессирующий токсины CryIA(b) и CryIIIВ(b1)); Starlink® (сорт
15 маиса, экспрессирующий токсин Cry9(c)); Herculex I® (сорт маиса, экспрессирующий токсин CryIF(a2) и фермент фосфинотрицин-N-ацетилтрансферазу (PAT) для достижения толерантности к гербициду глюфосинату аммония); NuCOTN 33В® (сорт хлопчатника, экспрессирующий токсин CryIA(c)); Bollgard I® (сорт хлопчатника, экспрессирующий токсин CryIA(c)); Bollgard II® (сорт хлопчатника, экспрессирующий
20 токсины CryIA(c) и CryIIA(b)); VIPCOT® (сорт хлопчатника, экспрессирующий токсин VIP); NewLeaf® (сорт картофеля, экспрессирующий токсин CryIIIА); NatureGard® и Protecta®.

Дополнительными примерами таких трансгенных сельскохозяйственных культур являются следующие.

25 1. **Маис Bt11** от Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31790 Сен-Совер, Франция, регистрационный номер C/FR/96/05/10. Генетически модифицированный *Zea mays*, которому придали устойчивость к поражению огневкой кукурузной (*Ostrinia nubilalis* и *Sesamia nonagrioides*) с помощью трансгенной экспрессии усеченного токсина CryIA(b). Маис Bt11 также трансгенно экспрессирует фермент PAT с
30 достижением толерантности к гербициду глюфосинату аммония.

2. **Маис Bt176** от Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31790 Сен-Совер, Франция, регистрационный номер C/FR/96/05/10. Генетически модифицированный *Zea mays*, которому придали устойчивость к поражению огневкой кукурузной (*Ostrinia nubilalis* и *Sesamia nonagrioides*) с помощью трансгенной экспрессии токсина CryIA(b).

Маис Vt176 также трансгенно экспрессирует фермент ПАТ с достижением толерантности к гербициду глюфосинату аммония.

3. **Маис MIR604** от Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31790 Сен-Совер, Франция, регистрационный номер C/FR/96/05/10. Маис, которому была придана
5 устойчивость к поражению насекомыми путем трансгенной экспрессии модифицированного токсина CryIIIА. Данный токсин представляет собой Cry3A055, модифицированный путем вставки последовательности распознавания катепсин-D-протеазы. Получение таких трансгенных растений маиса описано в WO 03/018810.

4. **Маис MON 863** от Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150
10 Брюссель, Бельгия, регистрационный номер C/DE/02/9. MON 863 экспрессирует токсин CryIIIВ(b1) и обладает устойчивостью к определенным насекомым отряда Coleoptera.

5. **Хлопчатник IPC 531** от Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Брюссель, Бельгия, регистрационный номер C/ES/96/02.

6. **Маис 1507** от Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160
15 Брюссель, Бельгия, регистрационный номер C/NL/00/10. Генетически модифицированный маис для экспрессии белка CryIF для достижения устойчивости к определенным насекомым из отряда Lepidoptera и белка ПАТ для достижения толерантности к гербициду глюфосинату аммония.

7. **Маис NK603 × MON 810** от Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de
20 Tervuren, B-1150 Брюссель, Бельгия, регистрационный номер C/GB/02/M3/03. Состоит из гибридных сортов маиса, выведенных традиционным способом скрещивания генетически модифицированных сортов NK603 и MON 810. Кукуруза NK603 × MON 810 трансгенно экспрессирует белок CP4 EPSPS, полученный из штамма CP4 *Agrobacterium sp.*, который придает толерантность к гербициду Roundup® (содержит глифосат), а также токсин CryIA(b), полученный из *Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki*, который обеспечивает толерантность к определенным представителям отряда
25 Lepidoptera, включая кукурузного мотылька.

Трансгенные сельскохозяйственные культуры устойчивых к насекомым растений также описаны в отчете BATS за 2003 год (Zentrum für Biosicherheit und
30 Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Базель, Швейцария) (<http://bats.ch>).

Термин "полезные растения" следует понимать как также включающий такие полезные растения, которые трансформированы с помощью технологий рекомбинантных ДНК таким образом, что они стали способны синтезировать антипатогенные вещества избирательного действия, такие как, например, так

называемые "белки, связанные с патогенезом" (PRP, см., например EP-A-0392225). Примеры таких антипатогенных веществ и трансгенных растений, способных синтезировать такие антипатогенные вещества, известны, например, из EP-A-0392225, WO 95/33818 и EP-A-0353191. Способы получения таких трансгенных растений
 5 общеизвестны специалисту в данной области техники и описаны, например, в публикациях, упомянутых выше.

Антипатогенные вещества, которые могут экспрессироваться такими трансгенными растениями, включают, например, блокаторы ионных каналов, такие как блокаторы натриевых и кальциевых каналов, например, вирусные токсины KP1, KP4
 10 или KP6; стильбенсинтазы; дибензилсинтазы; хитиназы; глюканазы; так называемые "белки, связанные с патогенезом" (PRP; см., например, EP-A-0392225); антипатогенные вещества, продуцируемые микроорганизмами, например, пептидные антибиотики или гетероциклические антибиотики (см., например, WO 95/33818) или же белковые или полипептидные факторы, вовлеченные в защиту растений от патогенов (так
 15 называемые "гены устойчивости растений к заболеваниям", описанные в WO 03/000906).

Полезные растения, представляющие особый интерес в связи с настоящим изобретением, включают представляющие агрономический интерес растения, такие как, например, злаковые, сою, хлопок, арахис, сорго; овощи, такие как, например,
 20 бобовые, маис, морковь, крестоцветные, томат, картофель, сахарную свеклу; плодовые культуры, такие как, например, цитрусовые, разновидности клубники, разновидности винограда; разновидности газонной травы и лесные культуры (например, хвойные растения).

Полезные растения также включают такие, которые характеризуются некоторой
 25 степенью эндогенной устойчивости к нематодам, а также такие, которые были сконструированы как имеющие повышенную устойчивость к нематодам. В таком случае применение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид является дополняющим.

Термин "место произрастания" полезного растения, применяемый в данном документе, предназначен охватывать место, на котором произрастают полезные
 30 растения, где высевают материалы для размножения растений полезных растений или где материалы для размножения растений полезных растений будут помещать для роста, например, в почву. Примером такого места произрастания является почва, например, на поле, на котором выращивают культурные растения.

Термин "материал для размножения растений", применяемый в данном документе, понимают как обозначающий генеративные части полезного растения, такие как семена, которые можно применять для размножения последнего, и вегетативный материал, такой как черенки или клубни, например, картофельные. В
5 данном случае могут быть упомянуты, например, семена (в строгом смысле), корни, плоды, клубни, клубнелуковицы, луковицы, корневища и части растений. Также можно упомянуть проросшие растения и молодые растения, которые следует пересадить после прорастания или после появления из почвы. Эти молодые растения можно защитить до пересадки посредством полной или частичной обработки путем погружения в
10 соединение. Предпочтительно "материал для размножения растений" понимают как означающий семена и/или корни, более предпочтительно семена.

Термин "нематоцид", применяемый в данном документе, в отношении 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-
15 пиразол-4-карбоксамид означает, что соединение способно контролировать нематоды.

Для контроля нематод 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-
15 трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид применяют или вводят в "эффективном количестве", под которым понимают любое количество 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-
20 пиразол-4-карбоксамид, которое при подходящем применении является достаточным для достижения требуемого уровня контроля нематод.

Выражение "контроль нематод", применяемое в данном документе, означает уничтожение нематод или предотвращение развития или роста нематод. Термин также охватывает контроль потомства нематод (развития жизнеспособных цист и/или
25 кладок). Соединение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид можно использовать для сохранения здоровья организма и может использоваться для лечения, предупреждения или системно для контроля нематод.

"Организм", как упомянуто в параграфах выше, может представлять собой растение. При использовании 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-
30 трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид для сохранения здоровья растения контроль нематод уменьшает повреждение растений и, таким образом, может приводить к сопутствующему увеличению урожайности.

Альтернативно, организмы, упомянутые выше, могут представлять собой человека или животного. При применении 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-

метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, описанного в данном документе, для сохранения здоровья человека или животного, применение охватывает терапевтические применение и применение в ветеринарии с целью предупреждения или лечения повреждения, вызванного нематодами.

5 Эффективность 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид в отношении паразитирующих на растениях нематод можно оценивать путем сравнения смертности нематод, развития галл, образования цист, концентрации нематод на объем почвы, цист, концентрации нематод на корень, числа яиц нематод на объем почвы, подвижности нематод между
10 растением, частью растения или почвой, обработанной с помощью 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид согласно настоящему изобретению, и необработанным растением, частью растения или почвой (100 процентов). Специалист знает такие способы, и дополнительная информация для различных способов приведена ниже в примерах.

15 Как упомянуто выше, настоящее изобретение удовлетворяет потребность в контроле паразитирующих на растениях нематод. Термин "нематоды", применяемый в данном документе, охватывает все виды таксонометрического типа *Nematoda* и, в частности, виды, которые являются паразитическими или вызывают проблемы со здоровьем у растения (например, виды отрядов *Aphelenchida*, *Meloidogyne*, *Tylenchida* и
20 других) или у людей и животных (например, виды отрядов *Trichinellida*, *Tylenchida*, *Rhabditina* и *Spirurida*), а также других паразитических гельминтов.

Нематоды растений включают паразитирующие на растениях нематоды и нематоды, живущие в почве, которые вызывают повреждение растений.

25 Паразитирующие на растениях нематоды включают без ограничения эктопаразитов, таких как *Xiphinema* spp., *Longidorus* spp. и *Trichodorus* spp.; полупаразитов, таких как *Tylenchulus* spp.; мигрирующих эндопаразитов, таких как *Pratylenchus* spp., *Radopholus* spp. и *Scutellonerna* spp.; прикрепляющихся паразитов, таких как *Heterodera* spp., *Globodera* spp. и *Meloidogyne* spp., и эндопаразитов стеблей и листьев, таких как *Ditylenchus* spp., *Aphelenchoides* spp. и *Hirshmaniella* spp.

30 Особенно вредными паразитирующими на корнях нематодами, живущими в почве, являются такие цистообразующие нематоды родов *Heterodera* или *Globodera* и/или галловые нематоды рода *Meloidogyne*.

Вредные виды данных родов представляют собой, например, *Meloidogyne incognita*, *Heterodera glycines* (соевая цистообразующая нематода), *Globodera pallida* и

Globodera rostochiensis (картофельная цистообразующая нематода), которые можно контролировать с помощью соединения согласно настоящему изобретению.

Однако применение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамиды никоим образом не ограничено этими

5 родами или видами, но также распространяется таким же образом на других нематод.

Нематоды растений включают (без ограничения): *Aglenchus agricola*, *Anguina tritici*, *Aphelenchoides arachidis*, *Aphelenchoides fragaria* и *Aphelenchoides* spp. в общем; *Belonolaimus gracilis*, *Belonolaimus longicaudatus*, *Belonolaimus nortoni*, *Bursaphelenchus cocophilus*, *Bursaphelenchus eremus*, *Bursaphelenchus xylophilus* и *Bursaphelenchus* spp. в

10 общем; *Cacopcaurus pestis*, *Criconemella curvata*, *Criconemella onoensis*, *Criconemella ornata*, *Criconemella rusium*, *Criconemella xenoplax* (= *Mesocriconema xenoplax*) и *Criconemella* spp. в общем; *Criconemoides ferniae*, *Criconemoides onoense*, *Criconemoides ornatum* и *Criconemoides* spp. в общем; *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci*, *Ditylenchus myceliophagus* и *Ditylenchus* spp. в общем; *Dolichodorus heterocephalus*,

15 *Globodera pallida* (= *Heterodera pallida*), *Globodera rostochiensis* (картофельная цистообразующая нематода), *Globodera solanacearum*, *Globodera tabacum*, *Globodera Virginia*, и *Globodera* spp. в общем; *Helicotylenchus digonicus*, *Helicotylenchus dihyстера*, *Helicotylenchus erythrine*, *Helicotylenchus multicinctus*, *Helicotylenchus nanus*, *Helicotylenchus pseudorobustus* и *Helicotylenchus* spp. в общем; *Hemicriconemoides*,

20 *Hemicycliophora arenaria*, *Hemicycliophora nudata*, *Hemicycliophora parvana*, *Heterodera avenae*, *Heterodera cruciferae*, *Heterodera glycines* (соевая цистообразующая нематода), *Heterodera oryzae*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera zeaе* и *Heterodera* spp. в общем; *Hirschmaniella gracilis*, *Hirschmaniella oryzae* *Hirschmaniella spinicaudata* и *Hirschmaniella* spp., *Hoplolaimus aegyptii*, *Hoplolaimus californicus*, *Hoplolaimus columbus*,

25 *Hoplolaimus galeatus*, *Hoplolaimus indicus*, *Hoplolaimus magnistylus*, *Hoplolaimus pararobustus*, *Longidorus africanus*, *Longidorus breviannulatus*, *Longidorus elongatus*, *Longidorus laevicapitatus*, *Longidorus vineacola* и *Longidorus* spp. в общем; *Meloidogyne acronea*, *Meloidogyne africana*, *Meloidogyne arenaria*, *Meloidogyne arenaria thamesi*, *Meloidogyne artiella*, *Meloidogyne chitwoodi*, *Meloidogyne coffeicola*, *Meloidogyne ethiopica*,

30 *Meloidogyne exigua*, *Meloidogyne fallax*, *Meloidogyne graminicola*, *Meloidogyne graminis*, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne incognita acrita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne kikuyensis*, *Meloidogyne minor*, *Meloidogyne naasi*, *Meloidogyne paranaensis*, *Meloidogyne thamesi* и *Meloidogyne* spp. в общем; *Meloinema* spp.; *Nacobbus aberrans*, *Neotylenchus vigissi*, *Paraphelenchus pseudoparietinus*,

Paratrichodorus allius, *Paratrichodorus lobatus*, *Paratrichodorus minor*, *Paratrichodorus nanus*, *Paratrichodorus porosus*, *Paratrichodorus teres* и *Paratrichodorus* spp в общем; *Paratylenchus hamatus*, *Paratylenchus minutus*, *Paratylenchus projectus* и *Paratylenchus* spp. в общем; *Pratylenchus agilis*, *Pratylenchus alleni*, *Pratylenchus andinus*, *Pratylenchus brachyurus*, *Pratylenchus cerealis*, *Pratylenchus coffeae*, *Pratylenchus crenatus*,
 5 *Pratylenchus delattrei*, *Pratylenchus giibbicaudatus*, *Pratylenchus goodeyi*, *Pratylenchus hamatus*, *Pratylenchus hexincisus*, *Pratylenchus loosi*, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus pratensis*, *Pratylenchus scribneri*, *Pratylenchus teres*, *Pratylenchus thornei*, *Pratylenchus vulmus*, *Pratylenchus zae* и *Pratylenchus* spp. в общем;
 10 *Pseudohalenchus minutus*, *Psilenchus magnidens*, *Psilenchus tumidus*, *Punctodera chaltoensis*, *Quinisulcius acutus*, *Radopholus citrophilus*, *Radopholus similis*, и *Radopholus* spp. в общем; *Rotylenchulus borealis*, *Rotylenchulus parvus*, *Rotylenchulus reniformis* и *Rotylenchulus* spp. в общем; *Rotylenchus laurentinus*, *Rotylenchus macrodoratus*, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus uniformis* и *Rotylenchus* spp. в общем; *Scutellonema brachyurum*, *Scutellonema bradys*, *Scutellonema clathricaudatum* и *Scutellonema* spp. в
 15 общем; *Subanguina radiciola*, *Tetylenchus nicotianae*, *Trichodorus cylindricus*, *Trichodorus minor*, *Trichodorus primitivus*, *Trichodorus proximus*, *Trichodorus similis*, *Trichodorus sparsus* и *Trichodorus* spp. в общем; *Tylenchorhynchus agri*, *Tylenchorhynchus brassicae*, *Tylenchorhynchus clarus*, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus digitatus*,
 20 *Tylenchorhynchus ebriensis*, *Tylenchorhynchus maximus*, *Tylenchorhynchus nudus*, *Tylenchorhynchus vulgaris* и *Tylenchorhynchus* spp. в общем; *Tylenchulus semipenetrans* и *Tylenchulus* spp. в общем; *Xiphinema americanum*, *Xiphinema brevicolle*, *Xiphinema dimorphicaudatum*, *Xiphinema index* и *Xiphinema* spp. в общем.

Примеры нематод, в отношении которых применим 3-(дифторметил)-*N*-метокси-
 25 1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, включают без ограничения нематоды рода *Meloidogyne*, такие как южная галловая нематода (*Meloidogyne incognita*), яванская галловая нематода (*Meloidogyne javanica*), северная галловая нематода (*Meloidogyne hapla*) и арахисовая галловая нематода (*Meloidogyne arenaria*); нематоды рода *Ditylenchus*, такие как картофельная нематода (*Ditylenchus destructor*) и луковичная и стеблевая нематода (*Ditylenchus dipsaci*); нематоды рода
 30 *Pratylenchus*, такие как поражающая корни початков нематода (*Pratylenchus penetrans*), поражающая корни хризантемы нематода (*Pratylenchus fallax*), поражающая корни кофейного растения нематода (*Pratylenchus coffeae*), поражающая корни чайного растения нематода (*Pratylenchus loosi*) и поражающая корни грецкого ореха нематода

(*Pratylenchus vulnus*); нематоды рода *Globodera*, такие как золотистая нематода (*Globodera rostochiensis*) и картофельная цистообразующая нематода (*Globodera pallida*); нематоды рода *Heterodera*, такие как соевая цистообразующая нематода (*Heterodera glycines*) и свекловичная цистообразующая нематода (*Heterodera schachtii*); нематоды рода *Aphelenchoides*, такие как нематода, вызывающая заболевание "Белый кончик" у риса (*Aphelenchoides besseyi*), хризантемная листовая нематода (*Aphelenchoides ritzemabosi*) и клубничная нематода (*Aphelenchoides fragariae*); нематоды рода *Aphelenchus*, такие как микофаговая нематода (*Aphelenchus avenae*); нематоды рода *Radopholus*, такие как роющая нематода (*Radopholus similis*); нематоды рода *Tylenchulus*, такие как цитрусовая нематода (*Tylenchulus semipenetrans*); нематоды рода *Rotylenchulus*, такие как почковидная нематода (*Rotylenchulus reniformis*); нематоды, которые возникают у деревьев, такие как нематода хвойных деревьев (*Bursaphelenchus xylophilus*), и т. п.

Предпочтительно, чтобы 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид применялся для контроля следующих видов: *Heterodera* spp, *Meloidogyne* spp, *Pratylenchus* spp, *Rotylenchulus* spp, *Belonolaimus* spp, *Hoplolaimus* spp., *Xiphinema* spp (кинжаловидная нематода), *Longidorus* spp. (угольчатая нематода), *Mesocriconema* spp. (кольцевидная нематода), *Hemicycliophora* spp. (оболочечная нематода), *Helicotylenchus* spp. (спиральная нематода), *Paratrichodorus* spp. (нематода щетинистых корнеплодов) и *Tylenchorhynchus* spp. (карликовая нематода). Особенно предпочтительно, чтобы 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид применялся для контроля *Heterodera* spp, *Meloidogyne* spp, *Pratylenchus* spp, *Rotylenchulus* spp, *Belonolaimus* spp и *Hoplolaimus* spp.

Как показано в данном документе, 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид является особенно эффективным в отношении соевой цистообразующей нематоды (*Heterodera glycines*), галловой нематоды (*Meloidogyne incognita*), ранящей нематоды (*Pratylenchus brachyurus*), почковидной нематоды (*Rotylenchulus reniformis*), жалящей нематоды (*Belonolaimus longicaudatus*) и копыеносной нематоды (*Hoplolaimus* spp.).

Соединение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид можно использовать для контроля нематод, его можно использовать в немодифицированном виде или предпочтительно вместе с носителями и вспомогательными веществами, обычно используемыми в

области получения составов и как описано ранее, например, в WO2010/063700. Обычно, при использовании для контроля грибов 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид применяют в отношении полезных растений посредством внекорневого применения. Однако для

5 контроля нематод предпочтительные способы нанесения представляют собой непосредственное применение в отношении места обитания указанных нематод (например, почвы) или непосредственное применение в отношении материала для размножения растений.

10 Как упомянуто выше, в одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ контроля паразитирующей на растениях нематоды, причем указанный способ включает применение эффективного количества 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид в отношении паразитирующей на растениях нематоды или места обитания паразитирующей на растениях нематоды.

15 В одном варианте осуществления 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид применяют в отношении почвы, и способ применяют для контроля паразитирующих на растениях нематод, которые находятся в почве. Например, соединение можно вводить непосредственно в почву, в которой полезное растение растет, или место

20 произрастания полезного растения обрабатывают жидким или твердым препаратом соединения. Данная обработка может происходить перед высаживанием или после высаживания. Соединение можно применять посредством распыления или путем применения орошающей системы или капельной системы, или оно может находиться в гранулированном составе, подходящем для внесения во вспаханную почву, или в

25 случае риса такие гранулы можно дозированно добавлять в затопленное рисовое поле.

Обычные нормы внесения на гектар, как правило, составляют 1-2000 г активного ингредиента на гектар, в частности, 10-1000 г/га, предпочтительно 10-600 г/га, более предпочтительно 30-300 г/га и наиболее предпочтительно 40-200 г/га.

30 В дополнительном варианте осуществления 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид применяют в отношении материала для размножения растений (такого как семена) в виде нематоцидного состава. Данный состав может содержать один или несколько других необходимых компонентов, включая без ограничения жидкие разбавители, связующие, которые выступают в качестве матрицы для соединений, описанных в данном

документе, наполнители для защиты семян и пластификаторы для улучшения эластичности, адгезии и/или растекаемости покрытия.

Нематоцидный состав, который используют для обработки материала для размножения растений, может находиться в виде суспензии; эмульсии; взвеси частиц в водной среде (например, воде); смачиваемого порошка; смачиваемых гранул (текучих в сухом состоянии) и сухих гранул. В случае составления в виде суспензии или взвеси концентрация 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамида в составе предпочтительно составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 99% по весу (вес/вес), предпочтительно 5-40% (вес/вес).

Соединение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид или нематоцидный состав на его основе можно применять в отношении семян с помощью любой стандартной методики для обработки семян, включая без ограничения смешивание в контейнере (например, бутылке или мешке), механическое применение, обработку в барабане, распыление и погружение. Любой традиционный активный или инертный материал можно использовать для приведения семян в контакт с соединениями, описанными в данном документе, как например обычные материалы для пленочного покрытия, включая без ограничения материалы для пленочного покрытия на водной основе, такие как Sepiret (Seppic, Inc., Фэрфилд, Нью-Джерси) и Opacoat (Berwind Pharm. Services, Вест-Пойнт, Пенсильвания).

3-(Дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид можно применять в отношении семени в качестве компонента покрытия для семян. Способы и композиции для покрытия семян, предусматривающие соединения, описанные в данном документе, охвачены настоящим изобретением. Неограничивающие примеры способов нанесения покрытий и устройства для их нанесения, которые пригодны для использования с соединениями, описанными в данном документе, описаны в EP 0963689, патенте США № 5891246, EP 0652707, GB 2207035, патенте США № 5107787 и EP 0245731. Композиции для покрытия семян описаны, например, в патенте США № 5939356, EP 0758198, патентах США №№ 5876739, 5791084, WO9702735, патенте США № 5580544, EP 0595894, EP 0378000.

Пригодные покрытия для семян содержат одно или несколько связующих и по меньшей мере одно из соединений или по меньшей мере два из соединений, описанных

в данном документе. Связующие, которые пригодны в настоящем изобретении, предпочтительно содержат адгезивный полимер, который может быть природным или синтетическим и не имеет фитотоксичного воздействия на семя, которое подлежит нанесению покрытия. Связующее может быть выбрано из поливинилацетатов; сополимеров поливинилацетата; сополимеров этиленвинилацетата (EVA); поливиниловых спиртов; сополимеров поливинилового спирта; видов целлюлозы, включая виды этилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозу; поливинилпирролидоны; полисахариды, включая крахмал, модифицированный крахмал, декстрины, мальтодекстрины, альгинат и хитозаны; жиры; масла; белки, включая желатин и зеины; гуммиарабики; шеллаки; винилиденхлорид и сополимеры винилиденхлорида; лигносульфонаты кальция; акриловые сополимеры; поливинилакрилаты; полиэтиленоксид; полимеры и сополимеры акриламида; полигидроксиэтилакрилат, мономеры метилакриламида и полихлоропрен.

Предпочтительно, чтобы связующее было выбрано так, чтобы оно могло служить в качестве матрицы для соединений, описанных в данном документе. Хотя все связующие, раскрытые выше, могут применяться в качестве матрицы, конкретное связующее будет зависеть от свойств соединений, описанных в данном документе. Термин "матрица", применяемый в данном документе, означает непрерывную твердую фазу из одного или несколько связующих соединений, в которой распределено в виде дисперсной фазы соединение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид. Необязательно наполнитель и/или другие компоненты также могут присутствовать в матрице. Термин "матрица" следует понимать как включающий что-либо, что можно рассматривать как матричную систему, резервуарную систему или микроинкапсулированную систему. В общем, матричная система состоит из одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, и наполнителя, равномерно диспергированных в полимере, тогда как резервуарная система состоит из отдельной фазы, содержащей 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, которая физически диспергирована в окружающей, лимитирующей скорость, полимерной фазе. Микроинкапсуляция включает покрытие небольших частиц или капель жидкости, а также дисперсии в твердой матрице.

Количество связующего в покрытии может изменяться, но будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 25% веса семян, более

предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 15% и даже более предпочтительно от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%.

Как упомянуто выше, матрица может необязательно содержать наполнитель. Наполнитель может быть абсорбентом или инертным наполнителем, таким как известный в данной области, и может включать древесную муку, глины, активированный уголь, сахара, диатомитовую землю, муку из зерновых культур, мелкозернистые неорганические твердые вещества, карбонат кальция и т. п. Глины и неорганические твердые вещества, которые можно использовать, включают кальциевый бентонит, каолин, фарфоровую глину, тальк, перлит, слюду, вермикулит, разновидности диоксида кремния, кварцевый порошок, монтмориллонит и их смеси. Сахара, которые могут быть пригодными, включают декстрин и мальтодекстрин. Мука из зерновых культур включает пшеничную муку, овсяную муку и ячменную муку. Наполнитель выбран так, чтобы он обеспечивал надлежащий микроклимат для семени, например, наполнитель используют для повышения нормы загрузки соединения, описанного в данном документе, и для регулирования контролируемого высвобождения указанного соединения. Наполнитель может способствовать получению или процессу нанесения покрытия на семена. Количество наполнителя может изменяться, но обычно вес компонентов наполнителя будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 75% веса семян, более предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 50% и даже более предпочтительно от приблизительно 0,5% до 15%.

Количество 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамида, которое применяют в отношении семени, будет изменяться в зависимости от типа семени, однако, в общем, количество, применяемое в отношении семени, будет находиться в диапазоне от приблизительно 10 г до приблизительно 2000 г соединения на 100 кг веса семян. В конкретном варианте осуществления количество применяемого соединения будет находиться в диапазоне от приблизительно 50 г до приблизительно 1000 г соединения на 100 кг семян. В другом конкретном варианте осуществления количество применяемого соединения будет находиться в диапазоне от приблизительно 50 г до приблизительно 600 г соединений на 100 кг семян. В еще одном конкретном варианте осуществления количество применяемых соединений будет находиться в диапазоне от приблизительно 50 г до приблизительно 200 г соединения на 100 кг веса семян. В еще одном конкретном варианте осуществления количество применяемых соединений будет находиться в

диапазоне от приблизительно 50 г до приблизительно 100 г соединения на 100 кг веса семян.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения, ухода, контроля, предупреждения и защиты теплокровных животных, в том числе людей, и рыбы от заражения и инфицирования гельминтами, паукообразными и членистоногими эндо- и эктопаразитами, который предусматривает пероральное, местное или парентеральное введение или применение в отношении указанных животных противогельминтно, акарицидно или экто- или эктопаразитицидно эффективного количества 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид. Вышеупомянутый способ особенно применим для контроля и предупреждения заражения и инфицирования гельминтами, нематодами, акаридами и членистоногими эндо- и эктопаразитами у теплокровных животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, свиньи, верблюды, олени, лошади, домашняя птица, рыба, кролики, козы, норки, лисы, шиншиллы, собаки и кошки, а также люди.

В контексте контроля и предупреждения заражения и инфицирования у теплокровных животных 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид может быть особенно пригодным для контроля гельминтов и нематод. Примерами гельминтов являются члены класса *Trematoda*, обычно известные как трематода или плоские черви, в частности, члены рода *Fasciola*, *Fascioloides*, *Paramphistomu*, *Dicrocoelium*, *Eurytrema*, *Ophisthorchis*, *Fasciolopsis*, *Echinostoma* и *Paragonimus*. Нематоды, которые можно контролировать с помощью 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, включают род *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesphagastomu*, *Nematodirus*, *Dictyocaulus*, *Trichuris*, *Dirofilaria*, *Ancylostoma*, *Ascaris* и т. п.

Соединение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид также может контролировать заражение эндопаразитическими членистоногими, такими как овод бычий и желудочный овод. Кроме того, заражение акаридами и членистоногими эктопаразитами у теплокровных животных и рыбы, в том числе пухоедами, сосущими вшами, носоглоточными оводами, жалящими мухами, мускоидными мухами, мухами, личинками мух, вызывающих миазы, комарами, москитами, блохами, клещами, иксодовыми клещами, личинками носоглоточного овода, рунцами и клещами-тромбикулидами, можно контролировать, предупреждать или устранять с помощью

соединения. Пухоеды включают представителей *Mallophaga*, таких как *Bovicola bovis*, *Trichodectes canis* и *Damalina ovis*. Сосущие вши включают представителей Anoplura, таких как *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus suis*, *Linognathus vituli* и *Solenopotes capillatus*. Жалящие мухи включают представителей *Haematobia*. Иксодовые клещи

5 включают *Boophilus*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Hyalomma*, *Amblyomma* и *Dermacentor*.
Соединение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид можно также использовать для контроля клещей, которые являются паразитами для теплокровных млекопитающих и домашней птицы, включая клещей отрядов *Acariformes* и *Parasitiformes*.

10 Для перорального введения теплокровным животным соединение может быть составлено в виде кормов для животных, предварительно полученных кормовых смесей для животных, кормовых концентратов для животных, пилюль, растворов, паст, суспензий, больших доз лекарства, гелей, таблеток, болюсов и капсул. Кроме того, соединение можно вводить животным в питьевой воде для них. Для перорального

15 введения выбранная лекарственная форма должна обеспечивать животному от приблизительно 0,01 мг/кг до 100 г/кг веса животного в сутки 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид.

Альтернативно, 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид можно вводить животным

20 парентерально, например, посредством внутрирубцовой, внутримышечной, внутривенной или подкожной инъекции. Соединение можно диспергировать или растворять в физиологически приемлемом носителе для подкожной инъекции. Альтернативно, соединение может быть составлено в состав импланта для подкожного введения. Кроме того, соединение можно вводить животным чрескожно. Для

25 парентерального введения выбранная лекарственная форма должна обеспечивать животному от приблизительно 0,01 мг/кг до 100 мг/кг веса животного в сутки 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид.

3-(Дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-

30 1*H*-пиразол-4-карбоксамид можно также наносить местно животным в виде растворов, пылевидных препаратов, порошков, ошейников, медальонов, спреев и составов для растекания. Для местного применения растворы для погружения и спреи, как правило, содержат от приблизительно 0,5 ppm до 5000 ppm и предпочтительно от приблизительно 1 ppm до 3000 ppm соединения. Кроме того, соединение может быть

составлено в виде ушных бирок для животных, в частности, четвероногих, таких как крупный рогатый скот и овцы.

3-(Дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид также можно использовать в комбинации или совместно с одним или несколькими другими паразитицидными соединениями (для расширения спектра активности), включая без ограничения антигельминтные средства, такие как бензимидазолы, пиперазин, левамизол, пирантел, празиквантел и т. п.; эндектоциды, такие как авермектины, мильбемицины и т. п.; эктопаразитициды, такие как арилпирролы, органофосфаты, карбаматы, ингибиторы гамма-масляной кислоты, включая фипронил, пиретроиды, спиносады, имидаклоприд и т. п.; регуляторы роста насекомых, такие как пирипроксифен, циромазин и т. п.; и ингибиторы хитинсинтазы, такие как бензоилмочевины, включая флуфеноксурон.

Такие паразитицидные композиции будут включать паразитицидно эффективное количество 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамиды или его комбинаций, смешанное с одним или несколько физиологически переносимыми инертными, твердыми или жидкими носителями, известными из практики ветеринарной медицины для перорального, чрескожного и местного введения. Такие композиции могут содержать дополнительные вспомогательные вещества такие как стабилизаторы, противовспениватели, регуляторы вязкости, связующие и вещества для повышения клейкости, тогда как коммерческие продукты предпочтительно будут сформулированы в виде концентратов, конечный пользователь обычно будет использовать разбавленные составы.

Настоящее изобретение будет теперь описано со ссылкой на следующие примеры, которые представлены в качестве иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Следующие примеры показывают способность 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамиды контролировать нематод.

ПРИМЕРЫ**Соевая цистообразующая нематода (*Heterodera glycines*) на сое**

Методика оценки контроля *Heterodera glycines* на всех стадиях жизни на сое в теплице.

5 Пять тысяч яиц *Heterodera glycine* помещали в отверстие 1 дюйм в центре 3,5 дюйма x
8 дюймов глубоких пластиковых горшков. Семена инокулировали сначала при
применении активного соединения в виде средства для обработки семян. Обработанные
семена помещали в центральное отверстие и накрывали стерилизованным почвенным
слоем. Каждый горшок поливали вручную, при этом вносили приблизительно 50 мл
10 воды в каждый горшок раз в сутки. Через 35 дней после высаживания почву аккуратно
смывали с корней всходов и помещали на сито размером 20 меш, расположенное на
сите размером 60 меш. Корневую систему обмывали водой для удаления зрелых
женских особей. Сито размером 20 меш удаляли. Женских особей смывали на дно сита
размером 60 меш и промывали в пробирку для подсчета под стереоскопом. Для
15 экспериментов на проникновение в корни корни растений удаляли из горшков через 7-
14 дней после высаживания, промывали от почвы и окрашивали красителем кислый
фуксин. Окрашенных нематод на корнях подсчитывали с помощью электронного
стереоскопа.

Испытания 1 группы

20 Испытание 1

Номер	Обработка (пидифлумето фен мг а. и./семя)	Вес окрашен ных молодых особей /длину корня	Количество во зрелых цист SCN	Количество о цист на грамм корня
1	Необработанный	30,0	28,0	213,6
2	0,0375	22,5	24,0	147,9
3	0,075	19,0	21,3	167,5
4	0,15	12,5	16,3	105,0

Испытание 2

Номер	Обработка (пидифлумето фен мг а. и./семя)	Количество SCN в корне	Количество соевых цистообразующих нематод на грамм корня
1	Контроль	23,3	167
2	0,075	17,5	128
3	0,15	5,0	29,6

Испытание 3

Номер	Обработка (пидифлуметофен мг а. и./семя)	Количество цист SCN на корень
1	Контроль	18,3
2	0,15	10,4
3	0,30	5,5

5 Данные об урожае

Испытание	Средняя разница урожая по сравнению с контролями (Вн/Ас)	
	Флуопирам (0,15 мг а. и./семя)	Пидифлумето- фен (0,075 мг а. и./семя)
4	-3,5	+3,0
5	+5,4	+3,7
6	+2,9	+7,5

Оценка вылупившихся из яиц соевых цистообразующих нематод (*Heterodera glycines*)

Обработка	Концентрация (ppm)	Процент снижения количества особей, вылупившихся из яиц
Необработанный контроль		-
Флуопирам	100	61,9
Флуопирам	10	4,5
Флуопирам	1	-1,3
Пидифлуметофен	100	64,0
Пидифлуметофен	10	34,7
Пидифлуметофен	1	4,7
Флуенсульфон	100	0,5
Флуенсульфон	10	-1,5
Флуенсульфон	1	-2,1
Тиоксазафен	100	-0,9
Тиоксазафен	10	-0,5

Тиоксазафен	1	0,4
Burkholderia spp.	100	1,7
Burkholderia spp.	10	0,0
Burkholderia spp.	1	-1,6
Bacillus amyloliquefaciens	100	1,7
Bacillus amyloliquefaciens	10	2,5
Bacillus amyloliquefaciens	1	-0,8
Гипохлорит натрия, 30%		100,0

Испытания 2 группы

5 Действие пидифлуметофена в отношении соевой цистообразующей нематоды (SCN; *Heterodera glycines*) и его эффект в отношении растения сои оценивали, как описано ранее, и сравнивали с эффектом флуопирама. Число SCN на окрашенный корень подсчитывали, и средний вес корня на растение рассчитывали, таким образом обеспечивая расчет числа SCN на грамм корня.

Испытание 1

Тест	Обработка (мг а. и./семя)		Среднее число SCN/корень	Средний вес корня/растение (г)	Число SCN/г ткани корня
	Пидифлуметофен	Флуопирам			
1	-	-	67,2	1,5	57,6
2	0,075	-	52,3	1,8	30,4
3	0,15	-	37,0	2,2	16,9
4	0,30	-	35,2	2,3	15,2
5	-	0,075	20,8	1,8	12,1
6	-	0,15	17,7	0,6	30,3
7	-	0,30	7,3	0,5	23,4

10

Галловая нематода (*Meloidogyne incognita*)

Методика оценки числа галл галловой нематоды и способ присвоения балла

15 Корни растений удаляли из почвы. Корневую систему затем опрыскивали водой для удаления оставшейся почвы. Корни распределяли по подносу или крышке стола и осуществляли оценку образования галл или помещали каждую корневую систему под оптический микроскоп с увеличением и подсчитывали количество галл. Для получения балла для оценки галл присваивали балл по шкале 0-10 давали при сравнении со стандартным перечнем баллов для галл. Также оценивали количество галл.

Контроль галловой нематоды (*Meloidogyne incognita*) - соя

Обработка (пидифлумето- фен мг а. и./семя)	Образова- ние галл галловой нематоды (шкала 0- 10)	Количество галл галловой нематоды на корень
Необработанный	9	47,4
0,075	6,8	52,6
0,15	1,5	11,2

Несколько видов нематод [галловая (*Meloidogyne incognita*); спиральная (*Helicotylenchus* spp.) и почковидная нематода (*Rotylenchulus reniformis*)] – хлопок

Вид нематод	Количество молодых особей на 100 см³ почвы	
	Контроль	Пидифлумето- фен (0,15 мг а. и./семя) - измеренный через 71 день после высаживания
Галловая	198	132
Спиральная	258	254
Почковидная (молодые особи)	2264	1752
Почковидная (взрослые)	6,8	2,8

5

Оценка вылупившихся из яиц галловых нематод (*Meloidogyne incognita*)

Обработка	Концентрация (ppm)	Процент снижения количества особей, вылупившихся из яиц
Необработанный контроль		-
Флуопирам	100	54,7
Флуопирам	10	55,9
Флуопирам	1	1,1
Пидифлуметофен	100	30,6
Пидифлуметофен	10	12,8
Пидифлуметофен	1	1,7
Флуенсульфон	100	48,8
Флуенсульфон	10	-0,9
Флуенсульфон	1	-3,5

Обработка	Концентрация (ppm)	Процент снижения количества особей, вылупившихся из яиц
Тиоксазафен	100	4,4
Тиоксазафен	10	-0,8
Тиоксазафен	1	-1,9
Burkholderia spp.	100	10,9
Burkholderia spp.	10	3,1
Burkholderia spp.	1	-0,7
Bacillus amyloliquefaciens	100	2,6
Bacillus amyloliquefaciens	10	-1,5
Bacillus amyloliquefaciens	1	2,1
Гипохлорит натрия, 30%		100,0

Эффективность в отношении ранящих нематод (*Pratylenchus brachyurus*) – соя

5 Корни растения сои окрашивали с помощью кислого фуксина/метилового синего для оценки в отношении эндопаразитических, эндо-/ эктопаразитических и полиэндопаразитических нематод, которые входили в корневую систему, используя стандартную методику.

Обработка (пидифлуметофен мг а. и./семя)	Вес ранящих нематод/ длину корня	Количество ранящих нематод на грамм корня
Необработанный	44,7	162,1
0,0375	44,9	164,3
0,075	38,3	141,5
0,15	32,3	105,3

Эффективность в отношении почковидной нематоды (*Rotylenchulus reniformis*) – соя

10 Средняя разница числа нематод в почве по сравнению с контролем

Обработка	Уменьшение количества нематод по сравнению с контролем
0,075 мг пидифлуметофена /семя	-2912
0,15 мг флуопирама /семя	-3146
Альдикарб в борозде (5,6 кг/га)	-1937

Копьеносная (*Hoplolaimus* spp.) и жалящая (*Belonolaimus longicaudatus*) нематоды

Анализ *in vitro*, измеряющий дозозависимый эффект APN в отношении жалящей и копьеносной нематоды.

Виды	Время воздействия (часы)	Процент мертвых нематод			
		Контроль	Концентрация пидифлуметофена		
			0,1 ppm	10 ppm	100 ppm
Копьеносная	1	0	12,7	37,9	74,8
Копьеносная	24	0	68,5	81,6	23,9
Копьеносная	48	0	41 d	93,8	74,8
Копьеносная	72	0	32,9	93,8	77,5
Жалящая	1	0	6,3	5,9	11,3
Жалящая	24	0	4,7	59,5	42,9
Жалящая	48	0	29,3	56,3	58
Жалящая	72	0	34,9	81,1	97,1

5 Контроль ранящей нематоды (*Pratylenchus* spp.) в кукурузе (*Zea mays*)

Ткань корней кукурузы окрашивали с помощью кислого фуксина / метилового синего для оценки в отношении эндопаразитических, эндо-/ эктопаразитических и полиэндопаразитических нематод, которые входили в корневую систему, используя стандартную методику. Эффект пидифлуметофена сравнивали с эффектом флуопирама.

Обработка (мг а. и./семя)	Количество ранящих нематод в корневой системе	Количество ранящих нематод на грамм корня
Необработанный	830	2,001
0,4 мг пидифлуметофена	302	389
0,5 мг пидифлуметофена	124	105
0,25 мг флуопирама	108	211

10

Пидифлуметофен не только снижает число нематод, он также приводит к увеличению массы всходов и корней кукурузы относительно наблюдаемой для необработанных и обработанных флуопирамом растений кукурузы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамида или его агрохимически приемлемой соли, изомера, стереоизомера, диастереоизомера, энантиомера или таутомера для контроля нематод.
5
2. Способ контроля паразитирующей на растениях нематоды или защиты от нее, причем указанный способ включает применение эффективного количества 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамида в отношении паразитирующей на растениях нематоды или места обитания паразитирующей на растениях нематоды.
10
3. Способ контроля заражения полезного растения паразитирующей на растениях нематодой, причем указанный способ включает применение эффективного количества 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамида в отношении семени растения или корней растения полезного растения перед посадкой.
15
4. Способ по п. 2 или п. 3, где 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид применяют в отношении корней растения полезного растения.
20
5. Способ по любому из пп. 2-4, где паразитирующая на растениях нематода выбрана из группы, состоящей из следующих видов: виды *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Pratylenchus*, *Rotylenchulus*, *Belonolaimus*, *Helicotylenchus*, *Pratylenchus*, *Hoplolaimus*, *Xiphinema*, *Longidorus*, *Mesocriconema*, *Hemicycliophora*, *Helicotylenchus*, *Paratrichodorus*, и *Tylenchorhynchus*.
25
6. Способ по любому из пп. 2-5, где паразитирующая на растениях нематода выбрана из группы, состоящей из следующих видов: виды *Heterodera*, *Meloidogyne*, *Pratylenchus*, *Rotylenchulus*, *Belonolaimus*, *Helicotylenchus*, *Pratylenchus* и *Hoplolaimus*.
30

7. 5 Материал для размножения растений, содержащий прикрепленный к нему 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, так что указанный материал для размножения растений обеспечивает растение, свободное от инфекции, или по сути свободное от инфекции, или устойчивое к инфекции, вызываемой нематодами, при размножении.
8. 10 Материал для размножения растений по п. 7, где указанный материал представляет собой семя полезного растения.
9. Материал для размножения растений по п. 7, где указанный материал включает корни полезного растения.
10. 15 3-(Дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид для применения в:
- (i) контроле гельминтов или членистоногих эндо- или эктопаразитов или защите от них;
- или
- (ii) снижении заражений гельминтами или членистоногими эндо- или эктопаразитами;
- или
- (iii) лечения эндопаразитоза или эктопаразитоза.
11. 25 Фармацевтическая композиция для контроля гельминтов или членистоногих эндо- или эктопаразитов, которая содержит 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, физиологически приемлемый носитель и необязательно одно или несколько традиционных вспомогательных веществ для составления.
12. 30 Фармацевтическая композиция, содержащая 3-(дифторметил)-*N*-метокси-1-метил-*N*-[1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, физиологически приемлемый носитель и необязательно одно или несколько традиционных вспомогательных веществ для составления, для предупреждения

инфицирования гельминтами или членистоногими эндо- или эктопаразитами и/или заболеваний, которые переносятся ими.