

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043596

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.05

(21) Номер заявки
202091893

(22) Дата подачи заявки
2019.02.11

(51) Int. Cl. C07D 213/81 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

(31) 18156463.4

(32) 2018.02.13

(33) EP

(43) 2020.12.22

(86) PCT/EP2019/053292

(87) WO 2019/158476 2019.08.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗИНГЕНТА ПАРТИСИПЕЙШНС АГ
(CH)

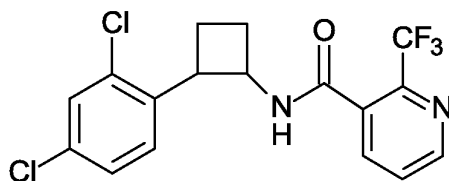
(72) Изобретатель:
Хоун Джон, Джонс Айан Кевин (GB)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A1-2015003951

CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC:
"Crystalline Polymorphism of Organic Compounds",
TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN
CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN,
DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages
163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, section
2.1; page 165 - page 166, section 3.1; page 177 - page
180

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамида формулы (I),



(I),

к композициям, содержащим указанные кристаллические формы, и к способам их применения в качестве нематоцидов или фунгицидов.

B1

043596

043596

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида, к композициям, содержащим указанные кристаллические формы, и к способам их применения в качестве нематоцидов или фунгицидов.

Уровень техники

В WO 2013/143811 раскрыты способы получения соединения цис-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида, которое является рацематом двух энантиомеров N-[(1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида и N-[(1R,2R)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида. цис-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида приведен в качестве примера в табл. 57, пример 57.011.

В WO 2015/003951 раскрыты способы получения энантиомера N-[(1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (пример P5). Данное соединение раскрыто в качестве нематоцида, активного в отношении широкого диапазона нематод.

Агрохимические композиции, содержащие цис-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида или его энантиомер N-[(1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида, в целом были раскрыты как в WO 2013/143811, так и в WO 2015/003951. Однако применение некоторых типов составов зависит от конкретной формы, т.е. полиморфной или аморфной формы, применяемой для получения состава. Например, если форма, применяемая для получения концентрата суспензии (SC), не является устойчивой в таком составе SC, то в составе может происходить полиморфное превращение, приводящее к нежелательному росту кристаллов. Такой рост кристаллов может быть неблагоприятным, поскольку он может приводить к загустению и возможному затвердеванию состава, что может, в свою очередь, приводить к закупориванию оборудования для нанесения составов, например, в распылительных соплах в сельскохозяйственной технике. Следовательно, существует необходимость в обеспечении устойчивых кристаллических форм указанного выше соединения для получения предназначенных для использования в сельском хозяйстве или фармацевтических составов на его основе.

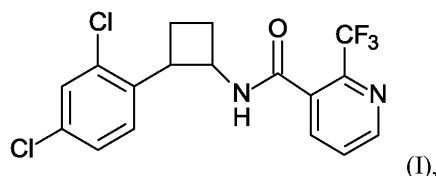
Подробное описание изобретения

В контексте настоящего изобретения полиморф представляет собой конкретную кристаллическую форму химического соединения, которое может существовать в более чем одной кристаллической форме в твердом состоянии. Кристаллическая форма соединения содержит составляющие ее молекулы, образующие упорядоченные повторяющиеся структуры, простирающиеся во всех трех пространственных измерениях (напротив, в аморфной твердой форме отсутствует дальний порядок в расположении молекул). Различные полиморфы соединения имеют различные расположения атомов и/или молекул в своей кристаллической структуре. Если соединение является биологически активным соединением, таким как нематоцид, то различие в кристаллических структурах может приводить к тому, что различные полиморфы будут иметь различные химические, физические и биологические свойства. Свойства, которые могут изменяться, включают форму кристалла, плотность, твердость, цвет, химическую стабильность, пик плавления, гигроскопичность, способность к суспендированию, скорость растворения и биологическую доступность. В связи с этим определенный полиморф может обладать свойствами, которые делают его более предпочтительным в конкретном применении по сравнению с другим полиморфом того же соединения: в частности, перечисленные выше физические, химические и биологические свойства могут оказывать значительное влияние на разработку способов получения и составов, показатель того, насколько просто соединение можно объединить в составе с другими активными ингредиентами и компонентами состава, а также качество и эффективность средств для обработки растений, таких как нематоциды. Отмечают, что невозможно предугадать, может ли соединение в твердом состоянии быть представленным в виде более чем одного полиморфа, а также невозможно предугадать свойства какой-либо из этих кристаллических форм.

В данном документе раскрыты четыре полиморфные формы (формы A, B, C и D) N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида. Способы получения формы A были раскрыты в WO 2015/003951 (пример P5). Способы получения формы D были раскрыты в WO 2013/143811 (табл. 57, пример 57.011).

Для определения характеристик полиморфов обычно применяют несколько методик. Например, зачастую применяют методики порошковой рентгеновской дифракции (pXRD), другие методики, которые могут применяться, включают дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термогравиметрический анализ (TGA) и рамановскую или инфракрасную спектроскопию, ядерный магнитный резонанс (ЯМР), газовую хроматографию, HPLC и, в частности, рентгеновскую дифракцию монокристаллов.

Следовательно, в первом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма (форма B) N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида формулы (I):



характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей четыре или более значений угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $6,1\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $14,0\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$, при температуре $21-26^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления первого аспекта кристаллическая форма (форма В) характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей шесть или больше значений угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $6,1\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $14,0\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$, при температуре $21-26^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления первого аспекта кристаллическая форма (форма В) характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей значения угла 2-тета, выбранные из группы, состоящей из $6,1\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $14,0\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$, при температуре $21-26^\circ\text{C}$.

В другом варианте осуществления первого аспекта кристаллическая форма (форма В) характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой, которая по сути совпадает со спектром на порошковой дифракционной рентгенограмме, показанной на фигуре 5, при температуре $21-26^\circ\text{C}$.

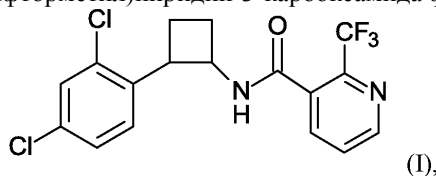
В другом варианте осуществления первого аспекта кристаллическая форма (форма В) дополнительно характеризуется следующими параметрами элементарной ячейки:

$a=15,52 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $b=7,24 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $c=16,64 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ \pm 0,01^\circ$, $\beta=105,03 \pm 0,01^\circ$, $\gamma=90^\circ \pm 0,01^\circ$, $Z=4$.

Форма В представляет собой моногидрат полиморфа энантиомера (1S,2S) N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид.

В еще одном варианте осуществления первого аспекта пик плавления кристаллической формы (формы В) предусматривает широкую эндотерму воды на кривой DSC при приблизительно 65°C (фиг. 6).

Во втором аспекте в настоящем изобретении описана кристаллическая форма (форма С) N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид формулы (I)



характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей четыре или более значений угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $10,8\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, $30,2\pm 0,2$, $32,6\pm 0,2$, $33,3\pm 0,2$, $34,1\pm 0,2$ и $35,5\pm 0,2$, при температуре $21-26^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления второго аспекта кристаллическая форма (форма С) характеризуется значениями $X=10,8\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, $30,2\pm 0,2$, $32,6\pm 0,2$, $33,3\pm 0,2$, $34,1\pm 0,2$ и $35,5\pm 0,2$, при температуре $21-26^\circ\text{C}$.

В одном варианте осуществления второго аспекта кристаллическая форма (форма С) характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей значения угла 2-тета, выбранные из группы, состоящей из $10,8\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, $30,2\pm 0,2$, $32,6\pm 0,2$, $33,3\pm 0,2$, $34,1\pm 0,2$ и $35,5\pm 0,2$, при температуре $21-26^\circ\text{C}$.

В другом варианте осуществления второго аспекта порошковая дифракционная рентгенограмма кристаллической формы (формы С) по сути совпадает со спектром на порошковой дифракционной рентгенограмме, показанной на фиг. 8, при температуре $21-26^\circ\text{C}$.

В еще одном варианте осуществления второго аспекта пик плавления кристаллической формы (формы С) предусматривает широкую эндотерму воды на кривой DSC при приблизительно 85°C .

В другом варианте осуществления второго аспекта кристаллическая форма (форма С) дополнительно характеризуется следующими параметрами элементарной ячейки:

$a=7,27 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $b=9,32 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $c=14,11 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $\alpha=75,53^\circ \pm 0,01^\circ$, $\beta=87,03 \pm 0,01^\circ$, $\gamma=71,48^\circ \pm 0,01^\circ$, $Z=2$.

Полиморфы по настоящему изобретению можно применять в неизменной форме, но более предпочтительным является их включение в агрохимические или фармацевтические композиции с помощью традиционных способов. Соответственно, в третьем аспекте предусмотрена агрохимическая или фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму согласно первому аспекту (форма В) или любому из вариантов осуществления первого аспекта и по меньшей мере один агрохимически и/или фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В четвертом аспекте предусмотрена агрохими-

ческая или фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму согласно второму аспекту (форма С) или любому из вариантов осуществления второго аспекта и по меньшей мере один агрохимически и/или фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Как упоминалось ранее, для успешного применения агрохимического и/или фармацевтического состава крайне важно, чтобы кристаллическая форма была стабильной в конкретной среде для состава. Составы текучих концентратов для обработки семян (FS) получали как для формы А, так и для формы В. Единственное отличие между двумя составами заключалось в используемой полиморфной форме, все остальные компоненты были идентичными. Составы тестировали на критическую стабильность в соответствии с испытанием на стойкость к термоциклированию, которое показано на фиг. 12. Составы анализировали под микроскопом (40х) на предмет возможного роста кристаллов, который может иметь негативные последствия, такие как загустение и возможное затвердевание состава, что, в свою очередь, может привести к закупориванию в оборудовании для нанесения составов, например, в оборудовании для нанесения покрытий на семена или в распылительных соплах в сельскохозяйственной технике. Изображения получали для составов (i) вначале (фиг. 13а и 14а), (ii) сразу после испытания на стойкость к термоциклированию (фиг. 13b и 14b) и (iii) через два дня при комнатной температуре (к.т.) после испытания на стойкость к термоциклированию (фиг. 13с и 14с). На фиг. 13а, 13b и 13с показаны изображения для состава, содержащего форму А, и на фиг. 14а, 14b и 14с показаны изображения для составов, содержащих форму В. На фиг. 13а и 14а можно увидеть, что оба состава не демонстрируют какого-либо роста кристаллов до испытания на стойкость к термоциклированию. На фиг. 13b продемонстрирован рост прозрачных кристаллов после испытания на стойкость к термоциклированию. Хранение состава в течение еще двух дней при к. т. приводило к еще большему росту кристаллов (фиг. 13с). Удивительно и неожиданно, но то же испытание на стойкость к термоциклированию показало, что для состава, содержащего форму В, такой рост кристаллов отсутствует, см. фиг. 14b и 14с. Это неожиданно, поскольку было показано, что обе полиморфные формы являются химически стабильными в тестируемых составах, то есть не наблюдалось распада соединения. Однако было обнаружено, что форма В неожиданно является устойчивой к росту кристаллов при воздействии типичных условий хранения. Следовательно, агрохимические или фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую форму В, являются предпочтительными.

Агрохимические композиции, содержащие полиморфную форму В или С, характеризуются очень преимущественным спектром действия для защиты животных и полезных растений от поражения и повреждения нематодами, в частности, защиты полезных растений от поражения и повреждения нематодами.

Агрохимические композиции, содержащие полиморфную форму В или С, характеризуются очень преимущественным спектром действия для защиты животных и полезных растений от поражения и повреждения грибами, в частности защиты полезных растений от поражения и повреждения грибами.

Агрохимические композиции, содержащие полиморфную форму В или С, можно использовать для контроля или уничтожения вредителей, которые встречаются, в частности, на растениях, особенно на полезных растениях и декоративных растениях в сельском хозяйстве, в садоводстве и в лесах, или на органах, таких как плоды, цветы, листья, стебли, клубни, семена или корни таких растений, и в некоторых случаях даже органы растений, которые образуются в более поздний момент времени, остаются защищенными от этих вредителей. Агрохимические композиции по настоящему изобретению представляют собой профилактически и/или лечебно полезными активными ингредиентами в области контроля вредителей даже при низких нормах применения, которые можно использовать в отношении устойчивых к пестицидам вредителей, таких как насекомые и грибы, и характеризуются очень благоприятным биоцидным спектром и хорошо переносятся теплокровными видами животных, рыбами и растениями.

Примерами вышеупомянутых вредителей-нематод являются: эндопаразитические, полуэндопаразитические и эктопаразитические нематоды, особенно паразитирующие на растениях нематоды, такие как клубеньковые нематоды, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* и другие виды *Meloidogyne*; образующие цисты нематоды, *Globodera rostochiensis* и другие виды *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii* и другие виды *Heterodera*; пшеничные угрицы, виды *Anguina*; стеблевые и листовые нематоды, виды *Aphelenchoides*; жалающие нематоды, *Eelionolaimus longicaudatus* и другие виды *Belonolaimus*; сосновые нематоды, *Bursaphelenchus xylophilus* и другие виды *Bursaphelenchus*; кольцевые нематоды, виды *Criconema*, виды *Criconemella*, виды *Criconemoides*, виды *Mesocriconema species*; стеблевые и луковичные нематоды, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* и другие виды *Ditylenchus*; шилоносые нематоды, виды *Dolichodorus*; спиральные нематоды, *Helicotylenchus multicinctus* и другие виды *Helicotylenchus*; оболочковые и оболочкоподобные нематоды, виды *Hemicycliophora* и виды *Hemicriconemoides*; виды *Hirshmanniella*; ланцетоподобные нематоды, виды *Noploaimus*; нематоды ненастоящих корневых наростов, виды *Nacobbus*; игольчатые нематоды, *Longidorus elongatus* и другие виды *Longidorus*; короткотелые нематоды, виды *Pratylenchus*; раяющие нематоды, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* и другие виды *Pratylenchus*; роющие нематоды, *Radopholus similis* и другие виды *Radopholus*; почковидные нематоды, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* и другие виды *Rotylenchus*; виды *Scutellonema*; нематоды, обуславливающие недоразвитость корней, *Trichodorus primitivus* и другие виды *Trichodorus*, виды *Paratrichodorus*; нематоды, обуславливающие карликовость, *Tylenchorhynchus*

claytoni, Tylenchorhynchus dubius и другие виды Tylenchorhynchus; цитрусовые нематоды, виды Tylenchulus; нематоды-кинжалы, виды Xiphinema; и другие виды нематод, паразитирующих на растениях, такие как Subanguina spp., Nypsoperine spp., Macroposthonia spp., Melinius spp., Punctodera spp. и Quinisulcius spp.

Примерами вышеупомянутых грибов являются несовершенные грибы (например, Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora и Alternaria); Basidiomycetes (например, Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia); классы Ascomycetes (например, Venturia и Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula); классы Oomycetes (например, Phytophthora, Pythium, Plasmopara); Zygomycetes (например, Rhizopus spp.); грибы семейства Phakopsoraceae, в частности, грибы рода Phakopsora, например, Phakopsora pachyrhizi, который также называют азиатской ржавчиной сои, и грибы семейства Pucciniaceae, в частности, грибы рода Puccinia, такие как Puccinia graminis, также известные как стеблевая ржавчина или черная ржавчина, которая является опасной болезнью злаковых культур, и Puccinia recondita, также известный как бурая ржавчина.

Среди растений и возможных болезней этих растений, подлежащих защите с помощью способа согласно настоящему изобретению, можно упомянуть

пшеницу, в отношении контроля следующих болезней семян: фузариоза (Microdochium nivale и Fusarium roseum), твердой головни (Tilletia caries, Tilletia controversa или Tilletia indica), септориоза (Septoria nodorum) и пыльной головни;

пшеницу, в отношении контроля следующих болезней надземных частей растения: глазковой пятнистости злаков (Tapesia yallundae, Tapesia acuiformis), выпревания (Gaeumannomyces graminis), корневой гнили (F. culmorum, F. graminearum), черной парши (Rhizoctonia cerealis), мучнистой росы (Erysiphe graminis видовая форма tritici), видов ржавчины (Puccinia striiformis и Puccinia recondita) и видов септориоза (Septoria tritici и Septoria nodorum);

пшеницу и ячмень, в отношении контроля бактериальных и вирусных болезней, например, желтой мозаики ячменя; - ячмень, в отношении контроля следующих болезней семян: сетчатой пятнистости (Pyrenophora graminea, Pyrenophora teres и Cochliobolus sativus), пыльной головни (Ustilago nuda) и фузариоза (Microdochium nivale и Fusarium roseum);

ячмень, в отношении контроля следующих болезней надземных частей растения: глазковой пятнистости злаков (Tapesia yallundae), сетчатой пятнистости (Pyrenophora teres и Cochliobolus sativus), мучнистой росы (Erysiphe graminis видовая форма hordei), карликовой ржавчины ячменя (Puccinia hordei) и листовой пятнистости (Rhynchosporium secalis);

картофель, в отношении контроля болезней клубней (в частности, Helminthosporium solani, Phoma tuberosa, Rhizoctonia solani, Fusarium solani), милдью (Phytophthora infestans) и определенных вирусов (вирус Y);

картофель, в отношении контроля следующих болезней листьев: бурой пятнистости (Alternaria solani), милдью (Phytophthora infestans);

хлопчатник, в отношении контроля следующих болезней проростков, выращиваемых из семян: увядания и гнили ветвей (Rhizoctonia solani, Fusarium oxysporum) и черной корневой гнили (Thielaviopsis basicola);

продуцирующие белок растения, например, горох, в отношении контроля следующих болезней семян: антракноза (Ascochyta pisi, Mycosphaerella pinodes), фузариоза (Fusarium oxysporum), серой плесени (Botrytis cinerea) и милдью (Peronospora pisi);

масличные растения, например, рапс, в отношении контроля следующих болезней семян: Phoma lingam, Alternaria brassicae и Sclerotinia sclerotiorum;

кукурузу, в отношении контроля болезней семян: (Rhizopus sp., Penicillium sp., Trichoderma sp., Aspergillus sp., и Gibberella fujikuroi);

лен, в отношении контроля болезней семян: Alternaria linicola;

лесные породы деревьев, в отношении контроля увядания (Fusarium oxysporum, Rhizoctonia solani);

рис, в отношении контроля следующих болезней надземных частей: пирикулярноза (Magnaporthe grisea), ризоктониоза (Rhizoctonia solani);

бобовые растения, в отношении контроля следующих болезней семян или проростков, выращенных из семян: увядание и гниль ветвей (Fusarium oxysporum, Fusarium roseum, Rhizoctonia solani, Pythium sp.);

бобовые растения, в отношении контроля следующих болезней надземных частей: серой плесени (Botrytis sp.), мучнистой росы (в частности, Erysiphe cichoracearum, Sphaerotheca fuliginea и Leveillula taurica), фузариоза (Fusarium oxysporum, Fusarium roseum), пятнистости листьев (Cladosporium sp.), альтернариоза листьев (Alternaria sp.), антракноза (Colletotrichum sp.), септориозной пятнистости листьев (Septoria sp.), черной парши (Rhizoctonia solani), милдью (например, Bremia lactucae, Peronospora sp., Pseudoperonospora sp., Phytophthora sp.);

фруктовые деревья, в отношении болезней надземных частей: монилиоиза (Monilia fructigenae, M. laxa), парши (Venturia inaequalis), мучнистой росы (Podosphaera leucotricha); - виноград, в отношении болезней листьев: в частности, серой плесени (Botrytis cinerea), мучнистой росы (Uncinula necator), черной гнили (Guignardia biwelli) и милдью (Plasmopara viticola);

свеклу, в отношении следующих болезней надземных частей: церкоспороза (Cercospora beticola),

мучнистой росы (*Erysiphe beticola*), пятнистости листьев (*Ramularia beticola*).

Соответственно, в пятом аспекте предусмотрен способ защиты сельскохозяйственных культур полезных растений от повреждений, вызываемых нематодами или грибами, который включает обработку растений или их места произрастания с помощью композиции согласно третьему или четвертому аспекту или любым вариантам осуществления третьего или четвертого аспекта, в частности, обработку растений или их места произрастания с помощью композиции согласно третьему аспекту или любым вариантам осуществления третьего аспекта.

В шестом аспекте предусмотрен способ защиты материала для размножения растений от повреждений, вызываемых нематодой или грибами, который включает обработку материала для размножения растений с помощью композиции согласно третьему или четвертому аспекту или любым вариантам осуществления третьего или четвертого аспектов, в частности, обработку материала для размножения растений с помощью композиции согласно третьему аспекту или любым вариантам осуществления третьего аспекта.

В седьмом аспекте предусмотрен способ контроля и предупреждения заражений и инфицированных эндо- и эктопаразитическими нематодами теплокровных животных, который включает введение посредством инъекции, местное нанесение или пероральное введение композиции согласно третьему или четвертому аспекту или любым вариантам осуществления третьего или четвертого аспектов, в частности, композиции согласно третьему аспекту или любым вариантам осуществления третьего аспекта.

Кроме того, в восьмом аспекте предусмотрена кристаллическая форма согласно первому и второму аспектам для применения в защите полезных растений от повреждений, вызываемых вредителями-нематодами или грибами.

Под термином "материал для размножения растений" подразумевают посевные материалы всех типов (плоды, клубни, луковицы, зерна и т.д.), побеги, черенки и тому подобное.

Подходящими целевыми растениями для композиций по настоящему изобретению являются, в частности, зерновые культуры, такие как пшеница, ячмень, рожь, овес, рис, маис или сорго; свекла, такая как сахарная свекла или кормовая свекла; плодовые культуры, например, семечковые, косточковые или ягодные культуры, такие как сорта яблони, груши, сливы, персика, миндаля, вишни или ягод, например, сорта клубники, малины или ежевики; бобовые растения, такие как бобы, чечевица, горох или соя; масличные растения, такие как масличный рапс, горчица, сорта мака, маслин, подсолнечника, кокосовая пальма, клещевина, какао или арахис; тыквенные, такие как сорта тыквы, огурца или дыни; волокнистые растения, такие как хлопчатник, лен, конопля или джут; цитрусовые, такие как сорта апельсина, лимона, грейпфрута или мандарина; овощи, такие как шпинат, латук, спаржа, сорта капусты, моркови, лука, томатов, картофеля или болгарского перца; лавровые, такие как авокадо, корица или камфора; а также табак, орехи, кофейное дерево, баклажаны, сахарный тростник, чай, перец, сорта культурного винограда, хмель, семейство Подорожниковые, каучуконосные растения и декоративные растения (такие как цветы и газонная трава или дерн).

Под термином "растение" или "сельскохозяйственная культура" следует понимать такие растения или сельскохозяйственные культуры, которые встречаются в природе, полученные традиционными способами селекции или получены с помощью геной инженерии. Они включают растения или сельскохозяйственные культуры, которые характеризуются так называемыми привнесенными признаками (например, улучшенной стойкостью при хранении, более высокой питательной ценностью и вкусоароматическими свойствами).

Термин "растение" или "сельскохозяйственная культура" следует понимать как также включающий такие растения или сельскохозяйственные культуры, которым придали выносливость к гербицидам, таким как бромоксинил, или классам гербицидов, таким как ингибиторы ALS, EPSPS, GS, HPPD и PPO. Примером растения, которому придали выносливость к имидазолинонам, например имазамоксу, с помощью традиционных способов селекции, является сурепица Clearfield®. Примеры растений, которым придали выносливость к гербицидам с помощью способов геной инженерии, включают, например, устойчивые к глифосату и глюфосинату сорта маиса, коммерчески доступные под торговыми названиями RoundupReady®, Herculex I® и LibertyLink®.

Термин "растение" или "сельскохозяйственная культура" следует понимать как включающий такие растения или сельскохозяйственные культуры, которые по своей природе являются устойчивыми, или которым придали устойчивость к причиняющим вред насекомым. Они включают растения, трансформированные с применением технологий рекомбинантной ДНК, например, таким образом, что они способны синтезировать один или несколько токсинов избирательного действия, таких как те, которые известны, например, у токсин-продуцирующих бактерий. Примеры токсинов, которые могут быть экспрессированы, включают 5-эндотоксины, вегетативные инсектицидные белки (Vip), инсектицидные белки бактерий, колонизирующих нематод, и токсины, продуцируемые скорпионами, паукообразными, осами и грибами.

Примером растения, которое было модифицировано таким образом, чтобы экспрессировать токсин *Bacillus thuringiensis* является Vt-маис KnockOut® (Syngenta Seeds). Примером растения, содержащего более одного гена, который кодирует устойчивость к насекомым, и, таким образом, экспрессируют не-

сколько токсинов, является VipCot® (Syngenta Seeds). Растения или их семенной материал также могут быть устойчивыми к нескольким типам вредителей (так называемые трансгенные объекты с пакетированными генами, в случае если созданы путем генной модификации). Например, растение может обладать способностью к экспрессии инсектицидного белка, являясь одновременно выносливым к гербицидам, например Herculex I® (Dow AgroSciences, Pioneer Hi-Bred International).

Норма, в которой применяют агрохимические композиции по настоящему изобретению, будет зависеть от конкретного типа нематоды или грибов и т.д., подлежащих контролю, необходимой степени контроля, а также срока и способа применения, и может быть установлена специалистом в данной области техники. В целом композиции по настоящему изобретению можно применять при норме применения, составляющей от 0,005 килограмма/гектар (кг/га) до приблизительно 5,0 кг/га в пересчете на общее количество активного ингредиента (где 'активный ингредиент' означает полиморфную форму В или С) в композиции. Предпочтительной является норма применения от приблизительно 0,001 кг/га до приблизительно 0,5 кг/га, при этом особенно предпочтительной является норма применения от приблизительно 0,01 кг/га до 0,04 кг/га.

На практике агрохимические композиции, содержащие полиморфную форму В или С, применяют в виде состава, содержащего различные вспомогательные вещества и носители, известные или применяемые в отрасли.

Данные составы могут находиться в различных физических формах, например, в форме распыляемых порошков, гелей, смачиваемых порошков, диспергируемых в воде гранул, диспергируемых в воде таблеток, шипучих драже, эмульгируемых концентратов, концентратов микроэмульсий, эмульсий типа "масло в воде", масляных текучих составов, водных дисперсий, масляных дисперсий, суспензий, капсульных суспензий, эмульгируемых гранул, растворимых жидкостей, водорастворимых концентратов (с водой или смешиваемым с водой органическим растворителем в качестве носителя), пропитанных полимерных пленок или в других формах, известных, например, из Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, United Nations, First Edition, Second Revision (2010). Такие составы можно применять либо непосредственно, либо разбавлять перед применением. Разбавления можно осуществлять, например, с помощью воды, жидких удобрений, питательных микроэлементов, биологических организмов, масла или растворителей.

Составы можно получать, например, путем смешивания полиморфа ('активного ингредиента') со вспомогательными веществами для составления с получением составов в форме тонкодисперсных твердых веществ, гранул, растворов, дисперсий или эмульсий. Активный ингредиент также можно составлять с другими вспомогательными веществами, например, тонкодисперсными твердыми веществами, минеральными маслами, маслами растительного или животного происхождения, модифицированными маслами растительного или животного происхождения, органическими растворителями, водой, поверхностно-активными веществами или их комбинациями.

Активный ингредиент также может содержаться в очень мелких микрокапсулах. В микрокапсулах активный ингредиент содержится в пористом носителе. Это обеспечивает возможность высвобождения активного ингредиента в окружающую среду в регулируемых количествах (например, медленное высвобождение). Микрокапсулы обычно характеризуются диаметром от 0,1 до 500 микрон. Они содержат активный ингредиент в количестве от приблизительно 25 до 95% по весу от веса капсулы. Активный ингредиент может находиться в форме монолитного твердого вещества, в форме мелких частиц в твердой или жидкой дисперсии или в форме подходящего раствора. Инкапсулирующие мембраны могут содержать, например, природные и синтетические каучуки, целлюлозу, сополимеры стирола и бутадиена, полиакрилонитрил, полиакрилат, сложные полиэферы, полиамиды, полимочевины, полиуретан или химически модифицированные полимеры и ксантаты крахмала или другие полимеры, которые известны специалисту в данной области техники. В качестве альтернативы могут быть образованы очень мелкие микрокапсулы, в которых активный ингредиент содержится в виде тонкодисперсных частиц в твердой матрице основного вещества, но микрокапсулы сами по себе не являются инкапсулированными.

Вспомогательные вещества для составления, которые подходят для получения составов согласно настоящему изобретению, являются известными *per se*. В качестве жидких носителей можно применять воду, толуол, ксилол, петролейный эфир, растительные масла, ацетон, метилэтилкетон, циклогексанон, ангидриды кислот, ацетонитрил, ацетофенон, амилацетат, 2-бутанон, бутиленкарбонат, хлорбензол, циклогексан, циклогексанол, алкиловые сложные эфиры уксусной кислоты, диацетоновый спирт, 1,2-дихлорпропан, диэтаноламин, п-диэтилбензол, диэтиленгликоль, абиетат диэтиленгликоля, простой бутиловый эфир диэтиленгликоля, простой этиловый эфир диэтиленгликоля, простой метиловый эфир диэтиленгликоля, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, дипропиленгликоль, метиловый эфир дипропиленгликоля, дибензоат дипропиленгликоля, дипрокситол, алкилпирролидон, этилацетат, 2-этилгексанол, этиленкарбонат, 1,1,1-трихлорэтан, 2-гептанон, альфа-пинен, d-лимонен, этиллактат, этиленгликоль, простой бутиловый эфир этиленгликоля, простой метиловый эфир этиленгликоля, гамма-бутиролактон, глицерин, ацетат глицерина, диацетат глицерина, триацетат глицерина, гексадекан, гексиленгликоль, изоамилацетат, изоборнилацетат, изооктан, изофорон, изопропилбензол, изопропилмири-

стат, молочную кислоту, лауриламмин, мезитилоксид, метоксипропанол, метил-изоамилкетон, метил-изобутилкетон, метиллаурат, метилоктаноат, метилолеат, метиленхлорид, м-ксилол, н-гексан, н-октиламин, октадекановую кислоту, октиламинацетат, олеиновую кислоту, олеиламин, о-ксилол, фенол, полиэтиленгликоль, пропионовую кислоту, пропиллактат, пропиленкарбонат, пропиленгликоль, простой метиловый эфир пропиленгликоля, п-ксилол, толуол, триэтилфосфат, триэтиленгликоль, ксилолсульфоновую кислоту, парафин, минеральное масло, трихлорэтилен, перхлорэтилен, этилацетат, амилацетат, бутилацетат, простой метиловый эфир пропиленгликоля, простой метиловый эфир диэтиленгликоля, метанол, этанол, изопропанол и высокомолекулярные спирты, такие как амиловый спирт, тетрагидрофурфуриловый спирт, гексанол, октанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон и т.п.

Подходящими твердыми носителями являются, например, тальк, диоксид титана, пирофиллитовая глина, диоксид кремния, аттапульгитовая глина, кизельгур, известняк, карбонат кальция, бентонит, кальциевый монтмориллонит, шелуха семян хлопчатника, пшеничная мука, соевая мука, пемза, древесная мука, измельченная скорлупа грецких орехов, лигнин и подобные вещества.

Большое количество поверхностно-активных веществ можно успешно использовать как в твердых, так и в жидких составах, особенно в тех составах, которые можно разбавлять носителем перед применением. Поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, неионогенными или полимерными, и их можно использовать в качестве эмульгаторов, смачивающих средств или суспендирующих средств или для других целей. Типичные поверхностно-активные вещества включают, например, соли алкилсульфатов, такие как диэтаноламмония лаурилсульфат; соли алкиларилсульфонатов, такие как додецилбензолсульфонат кальция; продукты присоединения алкилфенола/алкиленоксида, такие как этилоксилат нонилфенола; продукты присоединения спирта/алкиленоксида, такие как этоксилакт тридецилового спирта; мыла, такие как стеарат натрия; соли алкилнафталинсульфонатов, такие как натрия дибутилнафталинсульфонат; сложные диалкиловые эфиры сульфосукцинатных солей, такие как натрий-ди(2-этилгексил)сульфосукцинат; сложные эфиры сорбита, такие как сорбитололеат; четвертичные амины, такие как лаурилтриметиламмония хлорид, сложные полиэтиленгликолевые эфиры жирных кислот, такие как стеарат полиэтиленгликоля; блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида и соли моно- и диалкилфосфатных сложных эфиров; а также дополнительные вещества, описанные, например, в McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey (1981).

Дополнительные вспомогательные вещества, которые можно использовать в пестицидных составах, включают ингибиторы кристаллизации, модификаторы вязкости, суспендирующие средства, красители, антиоксиданты, вспенивающие вещества, поглотители света, добавки для смешивания, противовспениватели, комплексообразующие средства, нейтрализующие или модифицирующие pH вещества и буферы, ингибиторы коррозии, отдушки, смачивающие средства, усилители поглощения, питательные микроэлементы, пластификаторы, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, диспергирующие вещества, загустители, антифризы, микробиоциды, а также жидкие и твердые удобрения.

Составы согласно настоящему изобретению могут включать добавку, содержащую масло растительного или животного происхождения, минеральное масло, сложные алкиловые эфиры таких масел или смеси таких масел и производных масел. Количество масляной добавки в составах согласно настоящему изобретению обычно составляет от 0,01 до 10% в пересчете на количество смеси, подлежащей применению. Например, масляную добавку можно вносить в резервуар опрыскивателя в требуемой концентрации после приготовления смеси для опрыскивания. Предпочтительные масляные добавки включают минеральные масла или масло растительного происхождения, например, рапсовое масло, оливковое масло или подсолнечное масло, эмульгированное растительное масло, сложные алкиловые эфиры масел растительного происхождения, например метиловые производные, или масло животного происхождения, такое как рыбий жир или говяжье сало. Предпочтительные масляные добавки включают сложные алкиловые эфиры C_8 - C_{22} жирных кислот, особенно метальные производные C_{12} - C_{18} жирных кислот, например, сложные метиловые эфиры лауриновой кислоты, пальмитиновой кислоты и олеиновой кислоты (метиллаурат, метилпальмитат и метилолеат соответственно). Многие производные масел известны из Compendium of Herbicide Adjuvants, 10th Edition, Southern Illinois University, 2010.

Составы по настоящему изобретению содержат, как правило, от 0,1 до 99% по весу, в частности от 0,1 до 95% по весу, полиморфов по настоящему изобретению и от 1 до 99,9% по весу вспомогательного вещества для составления, которое предпочтительно включает от 0 до 25% по весу поверхностно-активного вещества. Поскольку коммерческие продукты предпочтительно могут быть составлены в виде концентратов, то конечный потребитель обычно будет использовать разбавленные составы.

Нормы применения изменяются в широких пределах и зависят от свойств почвы, способа применения, культурного растения, вредителя, подлежащего контролю, преобладающих климатических условий и других факторов, определяемых способом применения, временем применения и целевой сельскохозяйственной культурой. В качестве общего руководства соединения можно применять в норме от 1 до 2000 л/га, в частности от 10 до 1000 л/га.

Предпочтительные составы могут характеризоваться следующими композициями (вес.%).

Эмульгируемые концентраты:

активный ингредиент: 1-95%, предпочтительно 60-90%;
 поверхностно-активное вещество: 1-30%, предпочтительно 5-20%;
 жидкий носитель: 1-80%, предпочтительно 1-35%.

Пылевидные препараты:

активный ингредиент: 0,1-10%, предпочтительно 0,1-5%;
 твердый носитель: 99,9-90%, предпочтительно 99,9-99%.

Суспензионные концентраты:

активный ингредиент: 5-75%, предпочтительно 10-50%;
 вода: 94-24%, предпочтительно 88-30%;
 поверхностно-активное вещество: 1-40%, предпочтительно 2-30%.

Смачиваемые порошки:

активный ингредиент: 0,5-90%, предпочтительно 1-80%;
 поверхностно-активное вещество: 0,5-20%, предпочтительно 1-15%;
 твердый носитель: 5-95%, предпочтительно 15-90%;

Гранулы:

активный ингредиент: 0,1-30%, предпочтительно 0,1-15%;
 твердый носитель: 99,5-70%, предпочтительно 97-85%.

Каждый из вышеприведенных составов можно получать в виде упаковки, содержащей полиморфную форму В или С вместе с другими ингредиентами состава (разбавителями, эмульгаторами, поверхностно-активными веществами и т.д.). Составы также можно получать с помощью способа смешивания в резервуаре, согласно которому ингредиенты получают отдельно и объединяют на участке, где производят выращивание растений.

Данные составы можно применять на участках, где требуется осуществление контроля, с помощью традиционных способов. Пылевидные и жидкие составы, например, можно применять при помощи мотронных опрыскивателей, веника и ручных опрыскивателей, а также комбинированных устройств для опрыскивания/опыливания. Составы также можно применять с помощью самолетов в виде пылевидного препарата или спрея или посредством вариантов внесения с использованием веревочного фитиля. Как твердые, так и жидкие составы можно применять по отношению к почве в месте произрастания растения, подлежащего обработке, с обеспечением проникновения активного ингредиента в растение через корни. Составы по настоящему изобретению также можно использовать в способах протравливания материала для размножения растений с обеспечением защиты материала для размножения растений от инфекций, обусловленных насекомыми, а также от насекомых, встречающихся в почве. В частности, активный ингредиент, т.е. полиморфную форму В или С или композицию, содержащую полиморфную форму В или С, можно применять по отношению к материалу для размножения растений, подлежащему защите, путем пропитки материала для размножения растений, в частности семян, либо жидким составом на основе полиморфной формы В или С, либо путем нанесения на него покрытия с помощью твердого состава. В особых случаях также возможны другие типы применения, например специфическая обработка черенков растений или отростков растений, служащих для размножения.

Соответственно, агрохимические композиции и составы по настоящему изобретению применяют до развития заболевания. Нормы и частота применения составов являются традиционно применяемыми в данной области и будут зависеть от риска повреждения патогенным насекомым.

Как правило, земледelec при возделывании сельскохозяйственной культуры будет применять одно или несколько других агрономических химических средств в дополнение к кристаллическому полиморфу по настоящему изобретению. Примеры агрономических химических средств включают пестициды, такие как акарициды, бактерициды, фунгициды, гербициды, инсектициды, нематоциды, а также питательные вещества для растений и удобрения для растений.

Соответственно настоящее изобретение предусматривает применение композиции согласно настоящему изобретению вместе с одним или несколькими пестицидами, питательными веществами для растений или удобрениями для растений. Комбинация может также охватывать конкретные признаки растения, которые включены в растение с использованием любых средств, например традиционной селекции или генетической модификации.

Смеси полиморфной формы В или С с другими активными веществами могут также обладать дополнительными неожиданными преимуществами, которые также можно описать в более широком смысле как синергическое действие. К примеру, это лучшая переносимость растениями, пониженная фитотоксичность, возможность контроля насекомых на разных стадиях их развития или лучшие характеристики, относящиеся к получению, например измельчению или смешиванию, хранению или применению.

Ниже приведены предпочтительные смеси, где полиморфная форма В или С обозначена как "I":

Композиции, содержащие вспомогательное вещество, включают I + соединения, выбранные из группы веществ, состоящей из нефтяных масел.

Композиции, содержащие акарицид, включают I + 1,1-бис(4-хлорфенил)-2-этоксиэтанол, I + 2,4-дихлорфенилбензолсульфонат, I + 2-фтор-N-метил-N-1-нафтилацетамид, I + 4-хлорфенилфенилсульфон, I + абамектин, I + ацеквиноцил, I + ацетопрол, I + акринатрин, I + альдикарб, I + альдоксикарб, I + альфа-

циперметрин, I + амидитион, I + амидофлумет, I + амидотиоат, I + амитон, I + амитона гидрооксалат, I + амитраз, I + арамит, I + оксид мышьяка, I + AVI 382, I + AZ 60541, I + азинфос-этил, I + азинфос-метил, I + азобензол, I + азоциклотин, I + азотоат, I + беномил, I + беноксафос, I + бензоксимат, I + бензилбензоат, I + бифеназат, I + бифентрин, I + бинапакрил, I + брофенвалерат, I + бромоциклен, I + бромофос, I + бромофос-этил, I + бромопропилат, I + бупрофезин, I + бутокарбоксим, I + бутоксикарбоксим, I + бутилпиридабен, I + полисульфид кальция, I + камфехлор, I + карбанолат, I + карбарил, I + карбофуран, I + карбофентион, I + CGA 50'439, I + хинометионат, I + хлорбензид, I + хлордимеформ, I + хлордимеформа гидрохлорид, I + хлорфенапир, I + хлорфенетол, I + хлорфенсон, I + хлорфенсульфид, I + хлорфенвинфос, I + хлоробензилат, I + хлоромебуформ, I + хлорометиурон, I + хлорпропилат, I + хлорпирифос, I + хлорпирифос-метил, I + хлортиофос, I + цинерин I, I + цинерин II, I + цинерины, I + клофентезин, I + клозантел, I + кумафос, I + кротамитон, I + кротоксифос, I + куфранеб, I + циантоат, I + цифлуметофен, I + цигалотрин, I + цигексатин, I + циперметрин, I + DCPM, I + DDT, I + демефион, I + демефион-О, I + демефион-S, I + деметон, I + деметон-метил, I + деметон-О, I + деметон-О-метил, I + деметон-S, I + деметон-S-метил, I + деметон-S-метилсульфон, I + диафентиурон, I + диалифос, I + диазион, I + дихлорфлуанид, I + дихлофос, I + диклифос, I + дикофол, I + дикротофос, I + диенохлор, I + димефокс, I + диметоат, I + динактин, I + динекс, I + динекс-диклексин, I + динобутон, I + динокап, I + динокап-4, I + динокап-6, I + диноктон, I + динопентон, I + диносальфон, I + динотербон, I + диоксатион, I + дифенилсульфон, I + дисульфирам, I + дисульфотон, I + DNOC, I + дофенапин, I + дорамектин, I + эндосульфам, I + эндотион, I + EPN, I + эприномектин, I + этион, I + этоат-метил, I + этоксазол, I + этримфос, I + феназафлор, I + феназаквин, I + оксид фенбутатина, I + фенотиокарб, I + фенпропатрин, I + фенпирад, I + фенпироксимат, I + фензон, I + фентрифанил, I + фенвалерат, I + фипронил, I + флуакрипирим, I + флуазурон, I + флубензимин, I + флуциклоксурон, I + флуцитринат, I + флуенетил, I + флуфеноксурон, I + флуметрин, I + флуорбензид, I + флувалинат, I + FMC 1137, I + форметанат, I + форметаната гидрохлорид, I + формотион, I + формпаранат, I + гамма-НСН, I + глиодин, I + галфенпрокс, I + гептенофос, I + гексадецилциклопропанкарбоксилат, I + гекситиазокс, I + йодметан, I + изокарбофос, I + изопропил-О-(метоксиаминотиофосфорил)салицилат, I + ивермектин, I + жасмолин I, I + жасмолин II, I + иодофенфос, I + линдан, I + люфенурон, I + малатион, I + малнобен, I + мекарбам, I + мефосфолан, I + месульфен, I + метакрифос, I + метамидофос, I + метидатион, I + метиокарб, I + метомил, I + метилбромид, I + метолкарб, I + мевинфос, I + мексакарбат, I + милбемектин, I + милбемицина оксим, I + мипафокс, I + монокротофос, I + морфотион, I + моксидектин, I + налед, I + NC-184, I + NC-512, I + нифлуридид, I + никкомицины, I + нитрилакарб, I + комплекс нитрилакарба и хлорида цинка 1:1, I + NNI-0101, I + NNI-0250, I + ометоат, I + оксамил, I + оксидефос, I + оксидисульфотон, I + pp'-DDT, I + паратион, I + перметрин, I + нефтяные масла, I + фенкаптон, I + фентоат, I + форат, I + фозалон, I + фосфолан, I + фосмет, I + фосфамидон, I + фоксим, I + пиримифос-метил, I + полихлортерпены, I + полинактины, I + проклонол, I + профенофос, I + промацил, I + пропаргит, I + пропетамфос, I + пропоксур, I + протидатион, I + протоат, I + пиретрин I, I + пиретрин II, I + пиретрины, I + пиридабен, I + пиридафентион, I + пиримидифен, I + пиримитат, I + квиналфос, I + квинтиофос, I + R-1492, I + RA-17, I + ротенон, I + шрадан, I + себуфос, I + селамектин, I + SI-0009, I + софамид, I + спироциклофен, I + спиромезифен, I+SSI-121, I + сульфирам, I + сульфлурамид, I + сульфотеп, I + сера, I + SZI-121, I + тау-флувалинат, I + тебуфенпирад, I + ТЕРР, I + тербам, I + тетрачлорвинфос, I + тетрадифон, I + тетранактин, I + тетрасул, I + тиафенокс, I + тиокарбоксим, I + тиофанокс, I + тиометон, I + тиоквинокс, I + турингиенсин, I + триамифос, I + триаратен, I + триазофос, I + триазурон, I + трихлорфон, I + трифенофос, I + тринактин, I + ванилипрол и I + YI-5302.

Композиции, содержащие антигельминтное средство, включают I + абамектин, I + круфомат, I + дорамектин, I + эмаектин, I + эмаектина бензоат, I + эприномектин, I + ивермектин, I + милбемицина оксим, I + моксидектин, I + пиперазин, I + селамектин, I + спиносид и I + тиофанат.

Композиции, содержащие авицид, включают I + хлоралоз, I + эндрин, I + фентион, I + пиридин-4-амин и I + стрихнин.

Композиции, содержащие средство биологического контроля, включают I + *Adoxophyes orana* GV, I + *Agrobacterium radiobacter*, I + *Amblyseius* spp., I + *Anagrapha falcifera* NPV, I + *Anagrus atomus*, I + *Arhelinus abdominalis*, I + *Aphidius colemani*, I + *Aphidoletes aphidimyza*, I + *Autographa californica* NPV, I + *Bacillus firmus*, I + *Bacillus sphaericus* Neide, I + *Bacillus thuringiensis* Berliner, I + *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, I + *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis*, I + *Bacillus thuringiensis* subsp. *japonensis*, I + *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*, I + *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis*, I + *Beauveria bassiana*, I + *Beauveria brongniartii*, I + *Chrysoperla cornea*, I + *Cryptolaemus montrouzieri*, I + *Cydia pomonella* GV, I + *Dacnusa sibirica*, I + *Diglyphus isaea*, I + *Encarsia formosa*, I + *Eretmocerus eremicus*, I + *Helicoverpa zea* NPV, I + *Heterorhabditis bacteriophora* и *H. megidis*, I + *Hippodamia convergens*, I + *Leptomastix dactylopii*, I + *Macrolophus caliginosus*, I + *Mamestra brassicae* NPV, I + *Metaphycus helvolus*, I + *Metarhizium anisopliae* var. *acridum*, I + *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae*, I + *Neodiprion sertifer* NPV и *N. lecontei* NPV, I + *Orius* spp., I + *Paecilomyces fumosoroseus*, I + *Phytoseiulus persimilis*, I + *Spodoptera exigua* мультикапсидный вирус ядерного полиэдроза, I + *Steinernema bibionis*, I + *Steinernema carpocapsae*, I + *Steinernema feltiae*, I + *Steinernema glaseri*, I + *Steinernema riobrave*, I + *Steinernema riobrave*, I + *Steinernema scapterisci*, I +

Steinernema spp., I + Trichogramma spp., I + Typhlodromus occidentalis и I + Verticillium lecanii.

Композиции, содержащие стерилизатор почвы, включают I + йодметан и метилбромид.

Композиции, содержащие хемотренизатор, включают I + афлат, I + бисазир, I + бусульфам, I + дифлубензурон, I + диматиф, I + хемел, I + хемпу, I + метепу, I + метиотепу, I + метилафлат, I + морзид, I + пенфлурон, I + тепу, I + тиохемпу, I + тиотепу, I + третамиин и I + уредепу.

Композиции, содержащие феромон насекомых, включают I + (E)-дец-5-ен-1-илацетат с (E)-дец-5-ен-1-олом, I + (E)-тридец-4-ен-1-илацетат, I + (E)-6-метилгепт-2-ен-4-ол, I + (E,Z)-тетрадека-4,10-диен-1-илацетат, I + (Z)-додец-7-ен-1-илацетат, I + (Z)-гексадец-11-еналь, I + (Z)-гексадец-11-ен-1-илацетат, I + (Z)-гексадец-13-ен-11-ин-1-илацетат, I + (Z)-икоз-13-ен-10-он, I + (Z)-тетрадец-7-ен-1-аль, I + (Z)-тетрадец-9-ен-1-ол, I + (Z)-тетрадец-9-ен-1-илацетат, I + (7E,9Z)-додека-7,9-диен-1-илацетат, I + (9Z,11E)-тетрадека-9,11-диен-1-илацетат, I + (9Z, 12E)-тетрадека-9,12-диен-1-илацетат, I + 14-метилоктадец-1-ен, I + 4-метилнонан-5-ол с 4-метилнонан-5-оном, I + альфа-мультистриатин, I + бревикомин, I + кодлелур, I + кодлемон, I + куелур, I + диспарлур, I + додец-8-ен-1-илацетат, I + додец-9-ен-1-илацетат, I + додеку-8, I + 10-диен-1-илацетат, I + доминикалур, I + этил-4-метилоктаноат, I + эвгенол, I + фронталин, I + госсиплур, I + грандлур, I + грандлур I, I + грандлур II, I + грандлур III, I + грандлур IV, I + гексалур, I + ипсдиенол, I + ипсенол, I + японилур, I + линеатин, I + литлур, I + луллур, I + медлур, I + мегатомоевую кислоту, I + метилэвгенол, I + мускалур, I + октадека-2,13-диен-1-илацетат, I + октадека-3,13-диен-1-илацетат, I + орфралур, I + орикталур, I + остромон, I + сиглур, I + сордидин, I + сулкатол, I + тетрадец-11-ен-1-илацетат, I + тримедлур, I + тримедлур А, I + тримедлур В₁, I + тримедлур В₂, I + тримедлур С и I + транк-кол.

Композиции, содержащие средство для отпугивания насекомых, включают I + 2-(октилтио)этанол, I + бутопириноксил, I + бутокси(полипропиленгликоль), I + дибутиладипат, I + дибутилфталат, I + дибутилсукцинат, I + диэтилтолуамид, I + диметилкарбат, I + диметилфталат, I + этилгександиол, I + гексамид, I + метоквин-бутил, I + метилнеодеканамид, I + оксамат и I + пикаридин.

Композиции, содержащие инсектицид, включают I + 1-дихлор-1-нитроэтан, I + 1,1-дихлор-2,2-бис(4-этилфенил)этан, I +, I + 1,2-дихлорпропан, I + 1,2-дихлорпропан с 1,3-дихлорпропеном, I + 1-бром-2-хлорэтан, I + 2,2,2-трихлор-1-(3,4-дихлорфенил)этилацетат, I + 2,2-дихлорвинил-2-этилсульфинилэтилметилфосфат, I + 2-(1,3-дифенил-2-ил)фенилдиметилкарбамат, I + 2-(2-бутокситокси)этилтиоцианат, I + 2-(4,5-диметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенилметилкарбамат, I + 2-(4-хлор-3,5-ксилилокси)этанол, I + 2-хлорвинилдиэтилфосфат, I + 2-имидазолидон, I + 2-изовалерилдандан-1,3-дион, I + 2-метил(проп-2-инил)аминофенилметилкарбамат, I + 2-тиоцианатоэтиллаурат, I + 3-бром-1-хлорпроп-1-ен, I + 3-метил-1-фенилпиразол-5-илдиметилкарбамат, I + 4-метил(проп-2-инил)амино-3,5-ксилилметилкарбамат, I + 5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енилдиметилкарбамат, I + абамектин, I + ацефат, I + ацетамиприд, I + ацетион, I + ацетопрол, I + акринатрин, I + акрилонитрил, I + аланикарб, I + альдикарб, I + альдоксикарб, I + альдрин, I + аллетрин, I + аллозамидин, I + алликсикарб, I + альфа-циперметрин, I + альфа-эксдизон, I + фосфид алюминия, I + амидитион, I + амидотиоат, I + аминокарб, I + амитон, I + амитона гидрооксалат, I + амитраз, I + анабазин, I + атидатион, I + AVI 382, I + AZ 60541, I + азадирахтин, I + азаметифос, I + азинфос-этил, I + азинфос-метил, I + азотоат, I + дельта-эндотоксинны *Bacillus thuringiensis*, I + гексафторсиликат бария, I + полисульфид бария, I + бартрин, I + Bayer 22/190, I + Bayer 22408, I + бендиокарб, I + бенфуракарб, I + бенсултап, I + бета-цифлутрин, I + бета-циперметрин, I + бифентрин, I + биоаллетрин, I + изомер биоаллетрин-S-циклопентенила, I + биоэтанометрин, I + биоциперметрин, I + биоресметрин, I + простой бис(2-хлорэтиловый)эфир, I + бистрифлурон, I + буру, I + брофенвалерат, I + бромфенвинфос, I + бромциклоксен, I + бром-DDT, I + бромфос, I + бромфос-этил, I + буфенкарб, I + бупрофезин, I + бутаккарб, I + бутатиофос, I + бутоккарбоксим, I + бутонат, I + бутоксикарбоксим, I + бутилпиридабен, I + кадусафос, I + арсенат кальция, I + цианид кальция, I + полисульфид кальция, I + камфехлор, I + карбанолат, I + карбарил, I + карбофуран, I + дисульфид углерода, I + четыреххлористый углерод, I + карбофенотион, I + карбосульфам, I + картап, I + картапа гидрохлорид, I + цевадин, I + хлорбициклоксен, I + хлордан, I + хлордекон, I + хлордимеформ, I + хлордимеформа гидрохлорид, I + хлорэтоксифос, I + хлорфенапир, I + хлорфенвинфос, I + хлорфлуазурон, I + хлормефос, I + хлороформ, I + хлорпикрин, I + хлорфоксим, I + хлорпразофос, I + хлорпирифос, I + хлорпирифос-метил, I + хлортиофос, I + хромафенозид, I + цинерин I, I + цинерин II, I + цинерины, I + цис-ресметрин, I + цисметрин, I + клоцитрин, I + клоэтоккарб, I + клозантел, I + клотианидин, I + ацетоарсенит меди, I + арсенат меди, I + олеат меди, I + кумафос, I + кумитоат, I + кротамитон, I + кротоксифос, I + круфомат, I + криолит, I + CS 708, I + цианофенфос, I + цианофос, I + циантоат, I + циклетрин, I + циклопротрин, I + цифлутрин, I + цигалотрин, I + циперметрин, I + цифенотрин, I + циромазин, I + цитиоат, I + d-лимонен, I + d-тетраметрин, I + DAEP, I + дазомет, I + DDT, I + декарбофуран, I + дельтаметрин, I + демефион, I + демефион-O, I + демефион-S, I + деметон, I + деметон-метил, I + деметон-O, I + деметон-O-метил, I + деметон-S, I + деметон-S-метил, I + деметон-S-метилсульфон, I + диафентиурон, I + диалифос, I + диамидафос, I + диазиинон, I + дикаптон, I + дихлофентин, I + дихлофос, I + диклифос, I + дикрезил, I + дикротофос, I + дицикланил, I + дильдрин, I + диэтил-5-метилпириразол-3-илфосфат, I + дифлубензурон, I + дилор, I + димефлутрин, I + димефокс, I + диметан, I + диметоат, I + диметрин, I + диметилвинфос, I + диметилан, I + динекс, I + динекс-диклексин, I + динопроп, I + диносам, I + диносеб, I + динотефуран, I +

диофенолан, I + диоксабензофос, I + диоксакарб, I + диоксатион, I + дисульфотон, I + дитикрофос, I + DNOC, I + дорамектин, I + DSP, I + экдистерон, I + EI 1642, I + эмаектин, I + эмаектина бензоат, I + ЕМРС, I + эмпентрин, I + эндосульфан, I + эндотион, I + эндрин, I + ЕРВР, I + EPN, I + эпофенонан, I + эприномектин, I + эсфенвалерат, I + этафос, I + этиофенкарб, I + этион, I + этипрол, I + этоат-метил, I + этопрофос, I + этилформиат, I + этил-δ, I + этилендибромид, I + этилендихлорид, I + оксид этилена, I + этофенпрокс, I + этримфос, I + EXD, I + фамфур, I + фенамифос, I + феназафлор, I + фенхлорфос, I + фенетакарб, I + фенфлутрин, I + фенитротрион, I + фенобукарб, I + феноксакрим, I + феноксикарб, I + фенпиритрин, I + фенпропатрин, I + фенпирад, I + фенсульфотион, I + фентион, I + фентион-этил, I + фенвалерат, I + фипронил, I + флониамид, I + флубендиамид, I + флукофурун, I + флуциклоксурон, I + флуцитринат, I + флуенетил, I + флуфенерим, I + флуфеноксурон, I + флуфенпрокс, I + флуметрин, I + флувалинат, I + FMC 1137, I + фонофос, I + форметанат, I + форметаната гидрохлорид, I + формотион, I + формпаранат, I + фосметилан, I + фоспират, I + фостиазат, I + фостиэтан, I + фуратиокарб, I + фуретрин, I + гамма-цигалотрин, I + гамма-НСН, I + гуазатин, I + ацетаты гуазатина, I + GY-81, I + галфенпрокс, I + галофенозид, I + НСН, I + НЕОД, I + гептахлор, I + гептенофос, I + гетерофос, I + гексафлумурон, I + ННДН, I + гидраметилон, I + циановодород, I + гидропрен, I + хиквинкарб, I + имидаклоприд, I + имипротрин, I + индоксакарб, I + йодметан, I + IPSP, I + изозофос, I + изобензан, I + изокарбофос, I + изодрин, I + изофенфос, I + изолан, I + изопрокарб, I + изопропил-О-(метоксиаминотиофосфорил)салицилат, I + изопротиолан, I + изотиоат, I + изоксатион, I + ивермектин, I + жасмолин I, I + жасмолин II, I + иодофенфос, I + ювенильный гормон I, I + ювенильный гормон II, I + ювенильный гормон III, I + келеван, I + кинопрен, I + лямбда-цигалотрин, I + арсенат свинца, I + лепимектин, I + лептофос, I + линдан, I + лимфос, I + люфенурон, I + литидатион, I + м-куменилметилкарбамат, I + фосфид магния, I + малатион, I + малонобен, I + мазидокс, I + мекарбам, I + мекарфон, I + меназон, I + мефосфолан, I + хлорид ртути, I + месульфенфос, I + метафлумизон, I + метам, I + метам-калий, I + метам-натрий, I + метакрифос, I + метамидофос, I + метансульфонилфторид, I + метидатион, I + метиокарб, I + метокротофос, I + метомил, I + метопрен, I + метоквин-бутил, I + метотрин, I + метоксихлор, I + метоксифенозид, I + метилбромид, I + метилизотиоцианат, I + метилхлороформ, I + метиленхлорид, I + метофлутрин, I + метолкарб, I + метоксадиазон, I + мевинфос, I + мексакарбат, I + милбемектин, I + милбемицина оксим, I + мипафокс, I + мирекс, I + монокротофос, I + морфотион, I + моксидектин, I + нафталофос, I + налед, I + нафталин, I + NC-170, I + NC-184, I + никотин, I + сульфат никотина, I + нифлуридид, I + нитенпирам, I + нитиазин, I + нитрилакарб, I + комплекс нитрилакарба и хлорида цинка 1:1, I + NNI-0101, I + NNI-0250, I + норникотин, I + новалурон, I + новифлумурон, I + О-5-дихлор-4-йодфенил-О-этилэтилфосфонотиоат, I + О,О-диэтил-О-4-метил-2-оксо-2Н-хромен-7-илфосфотиоат, I + О,О-диэтил-О-6-метил-2-пропилпиримидин-4-илфосфотиоат, I + О,О,О',О'-тетрапропилдитиопирофосфат, I + олеиновую кислоту, I + ометоат, I + оксамил, I + оксидеметон-метил, I + оксидепрофос, I + оксидисульфотон, I + pp'-DDT, I + парадихлорбензол, I + паратион, I + паратион-метил, I + пенфлурон, I + пентахлорфенол, I + пентахлорфениллаурат, I + перметрин, I + нефтяные масла, I + РН 60-38, I + фенкаптон, I + фенотрин, I + фентоат, I + форат + ТХ, I + фозалон, I + фосфолан, I + фосмет, I + фоснихлор, I + фосфамидон, I + фосфин, I + фоксим, I + фоксим-метил, I + пириметафос, I + пиримикарб, I + пиримифос-этил, I + пиримифос-метил, I + полихлордихлорпентадиеновые изомеры, I + полихлортерпены, I + арсенит калия, I + тиоцианат калия, I + праллетрин, I + прекоцен I, I + прекоцен II, I + прекоцен III, I + примидофос, I + профенофос, I + профлутрин, I + промацил, I + промекарб, I + пропафос, I + пропетагфос, I + пропоксур, I + протидатион, I + протиофос, I + протоат, I + протрифенбут, I + пиметрозин, I + пираклофос, I + пиразофос, I + пиресметрин, I + пиретрин I, I + пиретрин II, I + пиретрины, I + пиридабен, I + пиридалил, I + пиридафентион, I + пиримидифен, I + пиримитат, I + пирипроксифен, I + квассию, I + квиналфос, I + квиналфос-метил, I + квинотион, I + квинтиофос, I + R-1492, I + рафоксанид, I + ресметрин, I + ротенон, I + RU 15525, I + RU 25475, I + рианию, I + рианодин, I + сабадиллу, I + шрадан, I + себуфос, I + селамектин, I + SI-0009, I + SI-0205, I + SI-0404, I + SI-0405, I + силафлуофен, I + SN 72129, I + арсенит натрия, I + цианид натрия, I + фторид натрия, I + гексафторсиликат натрия, I + пентахлорфеноксид натрия, I + селенат натрия, I + тиоцианат натрия, I + софамид, I + спиносид, I + спиромезифен, I + спиротетрамат, I + сулкофурун, I + сулкофурун-натрий, I + сульфлурамид, I + сульфотеп, I + сульфурилфторид, I + сульфпрофос, I + дегтярные масла, I + тау-флувалинат, I + тазимкарб, I + TDE, I + тебуфенозид, I + тебуфенпирад, I + тебупиримфос, I + тефлубензурон, I + тефлутрин, I + темефос, I + ТЕРР, I + тераллетрин, I + тербам, I + тербуфос, I + тетрачлорэтан, I + тетрачлорвинфос, I + тетраметрин, I + тета-циперметрин, I + тиаклоприд, I + тиафеннокс, I + тиаметоксам, I + тикрофос, I + тиокарбоксим, I + тиоциклам, I + тиоциклама гидрооксалат, I + тиодикарб, I + тиофанокс, I + тиометон, I + тионазин, I + тиосултап, I + тиосултап-натрий, I + турингиенсин, I + толфенпирад, I + тралометрин, I + трансфлутрин, I + трансперметрин, I + триамифос, I + триазамат, I + триазофос, I + триазурон, I + трихлорфон, I + трихлорметафос-3, I + трихлоронат, I + трифенофос, I + трифлумурон, I + триметакарб, I + трипрен, I + ванидотион, I + ванилипрол, I + вератридин, I + вератрин, I + ХМС, I + ксилкарб, I + YI-5302, I + зета-циперметрин, I + зетаметрин, I + фосфид цинка, I + золапрофос и ZXI 8901, I + циантранилипрол, I + хлорантранилипрол, I + циенопирафен, I + цифлуметофен, I + пирифлуквиназон, I + спинеторам, I + спиротетрамат, I + сульфоксафлор, I + флуфипрол, I + меперфлутрин, I + тетраметилфлутрин, I + трифлумезопирим.

Композиции, содержащие моллюскоцид, включают I + оксид бис(трибутилолова), I + бромацетамид, I + арсенат кальция, I + клоэтокарб, I + ацетоарсенит меди, I + сульфат меди, I + фентин, I + фосфат железа, I + метальдегид, I + метиокарб, I + никлосамид, I + никлосамид-оламин, I + пентахлорфенол, I + пентахлорфеноксид натрия, I + тазимкарб, I + тиодикарб, I + оксид трибутилолова, I + трифенморф, I + триметакарб, I + ацетат трифенилолова и гидроксид трифенилолова, I + пирипрол.

Композиции, содержащие нематоцид, включают I + АКD-3088, I + 1,2-дибром-3-хлорпропан, I + 1,2-дихлорпропан, I + 1,2-дихлорпропан с 1,3-дихлорпропеном, I + 1,3-дихлорпропен, I + 3,4-дихлортетрагидротиофен-1,1-диоксид, I + 3-(4-хлорфенил)-5-метилроданин, I + 5-метил-6-тиоксо-1,3,5-тиадиазинан-3-илуксусную кислоту, I + 6-изопентениламинопурин, I + абамектин, I + ацетопрол, I + аланикарб, I + альдикарб, I + альдоксикарб, I + AZ 60541, I + бенклотиаз, I + беномил, I + бутилпиридабен, I + кадусафос, I + карбофуран, I + дисульфид углерода, I + карбосульфат, I + хлорпикрин, I + хлорпирифос, I + клоэтокарб, I + цитокинины, I + дазомет, I + DBCP, I + DCIP, I + диамидафос, I + дихлофентион, I + диклифос, I + диметоат, I + дорамектин, I + эмаектин, I + эмаектина бензоат, I + эприноектин, I + этопрофос, I + этилендибромид, I + фенамифос, I + фенпирад, I + фенсульфотион, I + фосфотиаз, I + фосфозитан, I + фурфурол, I + GY-81, I + гетерофос, I + йодметан, I + изамидофос, I + изафос, I + ивермектин, I + кинетин, I + мекарфон, I + метам, I + метам-калий, I + метам-натрий, I + метилбромид, I + метилизотиоцианат, I + милбемицина оксим, I + моксидектин, композицию на основе I + *Mugothecium verrucosa*, I + NC-184, I + оксамил, I + форат, I + фосфамидон, I + фосфокарб, I + себуфос, I + селамектин, I + спиносид, I + тербам, I + тербуфос, I + тетрахлортиофен, I + тиафенокс, I + тионазин, I + триазафос, I + триазурон, I + ксиленолы, I + YI-5302 и зеатин, I + флуенсульфон.

Композиции, содержащие синергист, включают I + 2-(2-бутоксизтокси)этилпиперонилат, I + 5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-гексилциклогекс-2-енон, I + фарнезол с неролидолом, I + MB-599, I + MGK 264, I + пиперонилбутоксид, I + пипротал, I + изомер пропила, I + S421, I + сезамекс, I + сезасолин и I + сульфоксид.

Композиции, содержащие средство для отпугивания животных, включают I + антрахинон, I + хлоралозу, I + нафтенат меди, I + оксихлорид меди, I + диазинон, I + дициклопентадиен, I + гуазатин, I + ацетаты гуазатина, I + метиокарб, I + пиридин-4-амин, I + тирам, I + триметакарб, I + нафтенат цинка и I + цирам.

Дополнительные композиции включают I + брофлутринат, I + циклоксаприд, I + дифловидазин, I + флометоквин, I + флугексафон, I + гуадипир, I + вирус гранулеза *Plutella xylostella*, I + вирус гранулеза *Cydia pomonella*, I + харпин, I + имициафос, I + вирус ядерного полиэдроса *Heliothis virescens*, I + вирус ядерного полиэдроса *Heliothis punctigera*, I + вирус ядерного полиэдроса *Helicoverpa armigera*, I + вирус ядерного полиэдроса *Helicoverpa zea*, I + вирус ядерного полиэдроса *Spodoptera frugiperda*, I + вирус ядерного полиэдроса *Plutella xylostella*, I + *Pasteuria nishizawae*, I + п-цимол, I + пифллубумид, I + пирафлулпрол, I + пиретрум, I + QRD 420, I + QRD 452, I + QRD 460, I + терпеноидные смеси, I + терпеноиды, I + тетралилипрол и I + α -терпинен.

Композиция также включает смеси полиморфа и активного вещества, указанного с помощью кода, такие как I + код AE 1887196 (BSC-BX60309), I + код NNI-0745 GR, I + код IKI-3106, I + код JT-L001, I + код ZNQ-08056, I + код IPPA152201, I + код HNPC-A9908 (CAS: [660411-21-2]), I + код HNPC-A2005 (CAS: [860028-12-2]), I + код JS118, I + код ZJ0967, I + код ZJ2242, I + код JS7119 (CAS: [929545-74-4]), I + код SN-1172, I + код HNPC-A9835, I + код HNPC-A9955, I + код HNPC-A3061, I + код Chuanhua 89-1, I + код IPP-10, I + код ZJ3265, I + код JS9117, I + код SYP-9080, I + код ZJ3757, I + код ZJ4042, I + код ZJ4014, I + код ITM-121, I + код DPX-RAB55 (DKI-2301), I + код Me5382, I + код NC-515, I + код NA-89, I + код MIE-1209, I + код MCI-8007, I + код BCS-CL73507, I + код S-1871, I + код DPX-RDS63 и I + код АКD-1193.

Хотя композиции, содержащие полиморфную форму В или С и другой инсектицид и т.д., в явной форме раскрыты выше, специалист поймет, что настоящее изобретение распространяется на трехкомпонентную смесь, а также на множество комбинаций, содержащих вышеуказанные двухкомпонентные смеси.

Во избежание неясности, даже если четко не указано выше, смешиваемые компоненты также могут находиться в форме любого подходящего агрохимически приемлемого сложного эфира или соли, как упоминается, например, в *The Pesticide Manual, Fifteenth Edition, British Crop Protection Council, 2009*.

Весовое соотношение полиморфной формы В или С и другого инсектицида, как правило, составляет от 1000:1 до 1:100, более предпочтительно от 500:1 до 1:100, например, от 250:1 до 1:66, от 125:1 до 1:33, от 100:1 до 1:25, от 66:1 до 1:10, от 33:1 до 1:5 и от 8:1 до 1:3.

Описание графических материалов

На фиг. 1 показана порошковая дифракционная рентгенограмма на основе расчетных значений для формы А.

На фиг. 2 показана измеренная порошковая дифракционная рентгенограмма для формы А.

На фиг. 3 показана кривая DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) для формы А.

На фиг. 4 показана порошковая дифракционная рентгенограмма на основе расчетных значений для формы В.

На фиг. 5 показана измеренная порошковая дифракционная рентгенограмма для формы В.

На фиг. 6 показана кривая DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) для формы В.

На фиг. 7 показана порошковая дифракционная рентгенограмма на основе расчетных значений для формы С.

На фиг. 8 показана измеренная порошковая дифракционная рентгенограмма для формы С.

На фиг. 9 показана кривая DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) для формы С.

На фиг. 10 показана измеренная порошковая дифракционная рентгенограмма для формы D.

На фиг. 11 показана кривая DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) для формы D.

На фиг. 12 показано испытание на стойкость к термоциклированию для оценки роста кристаллов.

Фиг. 13a, 13b, 13c: фиг. 13a представляет собой изображение, полученное с помощью микроскопа (40x), для состава с формой А в начале термоциклирования, фиг. 13b - после термоциклирования и фиг. 13c - после термоциклирования и хранения при комнатной температуре в течение двух дней.

Фиг. 14a, 14b, 14c: фиг. 14a представляет собой изображение, полученное с помощью микроскопа (40x), для состава с формой В в начале термоциклирования, фиг. 14b - после термоциклирования и фиг. 14c - после термоциклирования и хранения при комнатной температуре в течение двух дней.

Экспериментальная часть

1. Получение полиморфов.

1.1 Форма А.

Способы получения формы А были раскрыты в WO 2015/003951 (пример P5). Пример получения формы А заключается в следующем.

Добавляли раствор (1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутанамина в толуоле (339 г, 0,40 моль) к твердому NaHCO_3 (47 г, 0,56 моль). Затем в реакционную смесь добавляли воду (140 г, 7,79 моль) и смесь нагревали до $T_i=50^\circ\text{C}$ (T_i = внутренняя температура в сосуде). Затем в реакционную смесь добавляли раствор 2-(трифторметил)пиридин-3-карбонилхлорида в толуоле (247 г, 0,42 моль) в течение 53 мин при $T_i=50^\circ\text{C}$. После достижения полного превращения реакционную смесь нагревали до $T_i=70^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 20 мин при этой же температуре. После разделения фаз органическую фазу экстрагировали водой (201 г, 11,1 моль) при $T_i=80^\circ\text{C}$. После разделения фаз органическую фазу концентрировали, затем примерно 35% раствор метилциклогексана (140 г, 1,4 моль) добавляли в течение 20 мин к концентрированной органической фазе при $T_i=80^\circ\text{C}$. Затем реакционную смесь охлаждали до $T_i=5^\circ\text{C}$ в течение 2,5 ч, при этом затравку добавляли при $T_i=72^\circ\text{C}$ (кристаллизация происходит также без введения затравки). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин до тех пор, пока реакционная смесь не достигала $T_i=5^\circ\text{C}$, после чего суспензию фильтровали, промывали метилциклогексаном (200 г, 2,0 моль) и высушивали при повышенной температуре при пониженном давлении с выделением N-[(1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (141,6 г).

FT-IR 3282, 3077, 2981, 2952, 1650, 1593, 1543, 1473, 1353, 1187, 1138, 1074, 1066, 1054 cm^{-1} .

1.2 Форма В.

Форму А растворяли в 10% смеси вода/метанол во флаконе для HPLC. Обеспечивали выпаривание растворителя при комнатной температуре.

Альтернативный способ заключается в следующем.

0,02 г формы А взвешивали во флаконе для HPLC и добавляли 0,3 мл 50% смеси вода/метанол. Обеспечивали перемешивание образца при 25°C в течение недели и получали кристаллы формы В.

Другой альтернативный способ заключается в следующем.

Форму А N-[(1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (80 г) растворяли в смеси ацетона (240 г, 4,1 моль) и воды (80 г, 4,4 моль) при $T_i=55^\circ\text{C}$ (T_i = температура в сосуде). Затем смесь охлаждали до $T_i=8^\circ\text{C}$ и добавляли кристаллы затравки при $T_i=29^\circ\text{C}$. В реакционную смесь добавляли воду (86 г, 4,8 моль) в течение 60 мин после того, как реакционная смесь достигла температуры 8°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин после добавления другой аликвоты воды (174 г, 9,7 моль) в течение 1 ч. Затем добавляли конечную аликвоту воды (340 г, 18,9 моль) и суспензию перемешивали в течение 80 мин. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (2x80 г, 4 раза), после чего его высушивали при пониженном давлении при 35°C с получением моногидрата N-[(1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (94,6 г).

^1H ЯМР (400MHz, CDCl_3) δ 8,65 (dd, $J=4,6$ Гц, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 5,54 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,03 (quin, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,24 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H).

FT-IR 3403, 3232, 3079, 2948, 1660, 1645, 1593, 1575, 1471, 1326, 1186, 1126, 1076, 1054 cm^{-1} .

1.3 Форма С.

Рацемат цис-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (способ получения был раскрыт в WO 2013/143811) растворяли в первичном растворителе (метаноле, ацетоне или ацетонитриле) во флаконе и добавляли воду для осаждения соединения. Затем суспензию подвергали термоциклированию от 10 до 50°C , охлаждали до комнатной температуры (естественное охлаждение) и оставляли в течение 48 ч с последующим получением кристаллов.

1.4 Форма D цис-N-[2-(2,4-Дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид,

который является рацематом двух энантиомеров N-[(1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамида и N-[(1R,2R)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамида, можно получить, как описано в WO 2013/143811, где цис-N-[(2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил)-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксиамид приведен в качестве примера в табл. 57, пример 57.011.

2. Определение характеристик полиморфов.

2.1 Экспериментальные условия.

Анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции (pXRD).

Анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции твердого материала проводили с использованием порошкового дифрактометра Bruker D8 при комнатной температуре и относительной влажности выше 40%. Образцы закрепляли в фиксаторах образцов Perspex и образцы выравнивали. Фиксатор образцов вращали и рентгеновские лучи улавливали от 4° до 34° 2-тета, при этом время сканирования составляло от 25 до 30 мин в зависимости от интенсивности дифрактограммы. Измеренные порошковые дифракционные рентгенограммы для полиморфов форм А, В и С показаны на фигурах 2, 5 и 8 соответственно.

Данные интенсивности для монокристалла.

Форма А. Данные в отношении интенсивности для монокристалла собирали на дифрактометре Oxford Xcalibur PX Ultra с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) и графитового монохроматора. Кристалл помещали в масло NVH при 100 К для сбора данных. Данные расшифровывали с использованием пакета программного обеспечения CRYSTALS. Эти данные использовали для получения порошковой дифракционной рентгенограммы на основе расчетных значений для полиморфной формы А (фиг. 1).

Форма В. Данные в отношении интенсивности для монокристалла собирали на дифрактометре Oxford Xcalibur PX Ultra с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) и графитового монохроматора. Кристалл помещали в масло NVH при 298 К для сбора данных. Данные расшифровывали с использованием пакета программного обеспечения CRYSTALS. Эти данные использовали для получения порошковой дифракционной рентгенограммы на основе расчетных значений для полиморфной формы В (фиг. 4).

Форма С. Данные в отношении интенсивности для монокристалла собирали на дифрактометре Rigaku XtaLAB SuperNova с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) и графитового монохроматора. Кристалл помещали в масло NVH при 100 К для сбора данных. Данные расшифровывали с использованием пакета программного обеспечения CRYSTALS. Эти данные использовали для получения порошковой дифракционной рентгенограммы на основе расчетных значений для полиморфной формы С (фиг. 7).

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

DSC проводили с использованием Mettler Toledo DSC1. Загружали приблизительно 5 мг образца и нагревали его от 25°C до 250°C со скоростью 10°C/мин. В крышке тигля DSC имелись отверстия для обеспечения возможности выхода любого газа, образовавшегося в ходе нагревания образца.

2.2 Форма А.

а) pXRD.

Порошковая дифракционная рентгенограмма формы А показана на фиг. 2.

Таблица 1

Значения 2-тета и межплоскостного расстояния d, измеренные для формы А

2-Тета	d
9,3	9,5
10,4	8,5
10,7	8,3
13,1	6,8
13,3	6,6
14,0	6,3
14,6	6,1
16,8	5,3
17,2	5,1
18,3	4,8
20,6	4,3
20,7	4,3

б) Параметры элементарной ячейки для монокристалла.

Таблица 2
Кристаллографические данные для формы А

Объем элементарной ячейки (\AA^3)	3382,98
Рассчитанная плотность (г/см^3)	1,598
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (\AA)	9,56
b (\AA)	18,37
c (\AA)	19,27
α	90
β	90
γ	90
Z	8
Z'	2

2.3 Форма В.

а) рXRD.

Порошковая дифракционная рентгенограмма формы В показана на фиг. 5.

Таблица 3
Значения 2-тета и межплоскостного расстояния d, измеренные для формы В

2-Тета	d
6,1 – 5,9	14,5 – 15,00
11,2 – 11,0	7,9 – 8,04
14,0	6,3
16,7	5,3
17,2 – 17,00	5,1 – 5,2
18,5	4,8
20,8	4,3
21,3	4,2
22,3	4,0
23,6	3,8
23,9 – 23,7	3,7 – 3,8
24,5	3,6

б) Параметры элементарной ячейки для монокристалла.

Таблица 4
Кристаллографические данные для формы В

Объем элементарной ячейки (\AA^3)	1805,56
Рассчитанная плотность (г/см^3)	1,497
Пространственная группа	$P2_1$
a (\AA)	15,52
b (\AA)	7,24
c (\AA)	16,64
α	90
β	105,03
γ	90
Z	4
Z'	2

с) DSC (Дифференциальная сканирующая калориметрия).

Пик плавления кристаллической формы (формы В) предусматривает широкую эндотерму воды на кривой DSC при приблизительно 65°C .

Форма В представляет собой моногидрат полиморфа энантиомера (1S,2S) N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксида, т.е. (1S,2S) N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид·H₂O.

2.4 Форма С.

а) Порошковая рентгеновская дифракция.

Порошковая дифракционная рентгенограмма формы С показана на фиг. 5.

Таблица 5

Значения 2-тета и межплоскостного расстояния d, измеренные для формы С

2-Тета	d
10,8	8,2
14,5	6,1
17,5	5,1
19,0	4,7
23,5	3,8
24,5	3,6
26,0	3,4
30,2	3,0
32,6	2,7
33,3	2,7
34,1	2,6
35,5	2,5

б) Параметры элементарной ячейки для монокристалла.

Таблица 6

Кристаллографические данные для формы С

Объем элементарной ячейки (Å ³)	877,3
Рассчитанная плотность (г/см ³)	-
Пространственная группа	P-1
a (Å)	7,27
b (Å)	9,32
c (Å)	14,11
α	75,53
β	87,03
γ	71,48
Z	2
Z'	1

с) DSC (Дифференциальная сканирующая калориметрия).

Пик плавления кристаллической формы (формы С) предусматривает широкую эндотерму воды на кривой DSC при приблизительно 85°C.

Форма С представляет собой моногидрат полиморфа цис-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксида. Форма С характеризуется соотношением энантиомеров (1S,2S)-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксида и (1R,2R)-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксида, составляющим 1:1, т.е. (1S,2S)-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид(1R,2R)-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид H₂O.

2.5 Форма D.

а) Порошковая рентгеновская дифракция.

Порошковая дифракционная рентгенограмма формы D показана на фиг. 10.

Таблица 7

Значения 2-тета и межплоскостного расстояния d, измеренные для формы D

2-Тета	d
9,5	9,3
10,2	8,7
13,3	6,6
15,2	5,8
16,8	5,3
19,5	4,5
20,0	4,4
22,8	3,9
23,7	3,8
26,1	3,4
26,5	3,4
28,2	3,2

b) DSC (Дифференциальная сканирующая калориметрия).

Пик плавления кристаллической формы (формы D) на кривой DSC находится при приблизительно 157°C.

3. Получение составов, содержащих форму A и B.

Составы, содержащие полиморфную форму A и B, были составлены в виде текучего концентрата для обработки семян FS200 с применением той же рецептуры. Используемая рецептура приведена в табл. 8.

Таблица 8

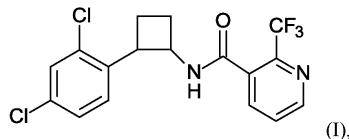
Композиция составов FS200

Предназначение	Состав, содержащий форму A (мг)	Состав, содержащий форму B (мг)
Форма A	20	-
Форма B	-	20
Средство, предохраняющее от замерзания	1,87	1,87
Пеногаситель	0,2	0,2
Диспергирующее вещество	8	8
Диспергирующее вещество	2	2
Пигмент	16,67	16,67
Наполнитель	Не более до 100	Не более до 100
Общее количество	100 мг	100 мг

Вышеуказанные составы тестировали на стабильность в испытании на стойкость к термоденатурации, как показано на фиг. 12. Составы затем анализировали под микроскопом (40x) для проверки возможных проблем со стабильностью, в частности роста кристаллов, и получали изображения. На фиг. 13b и 13c продемонстрирован рост кристаллов, при этом на фиг. 13a, 14a, 14b и 14c какой-либо рост кристаллов не продемонстрирован.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма моногидрата N-[(1S,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид формулы (I),



характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей четыре или более значений угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,1±0,2, 11,2±0,2, 14,0±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,5±0,2, 20,8±0,2, 21,3±0,2, 22,3±0,2, 23,6±0,2, 23,9±0,2 и 24,5±0,2, при температуре 21-26°C.

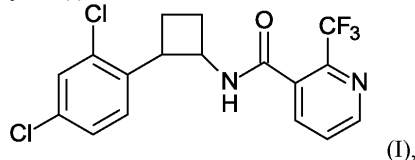
2. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограм-

мой, содержащей шесть или более значений угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,1±0,2, 11,2±0,2, 14,0±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,5±0,2, 20,8±0,2, 21,3±0,2, 22,3±0,2, 23,6±0,2, 23,9±0,2 и 24,5±0,2, при температуре 21-26°C.

3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, характеризующаяся следующими параметрами элементарной ячейки: $a=15,52 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $b=7,24 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $c=16,64 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ \pm 0,01^\circ$, $\beta=105,03 \pm 0,01^\circ$, $\gamma=90^\circ \pm 0,01^\circ$, $Z=4$.

4. Кристаллическая форма по любому из пп.1-3, где пик плавления присутствует при приблизительно 65°C.

5. Кристаллическая форма моногидрата цис-N-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид формулы (I),



характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей четыре или более значений угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 10,8±0,2, 14,5±0,2, 17,5±0,2, 19,0±0,2, 23,5±0,2, 24,5±0,2, 26,0±0,2, 30,2±0,2, 32,6±0,2, 33,3±0,2, 34,1±0,2 и 35,5±0,2, при температуре 21-26°C.

6. Кристаллическая форма по п.5, характеризующаяся порошковой дифракционной рентгенограммой, содержащей шесть или более значений угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 10,8±0,2, 14,5±0,2, 17,5±0,2, 19,0±0,2, 23,5±0,2, 24,5±0,2, 26,0±0,2, 30,2±0,2, 32,6±0,2, 33,3±0,2, 34,1±0,2 и 35,5±0,2, при температуре 21-26°C.

7. Кристаллическая форма по п.5 или 6, где пик плавления присутствует при приблизительно 85°C.

8. Кристаллическая форма по любому из пп.5-7, характеризующаяся следующими параметрами элементарной ячейки: $a=7,27 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $b=9,32 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $c=14,11 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, $\alpha=75,53^\circ \pm 0,01^\circ$, $\beta=87,03^\circ \pm 0,01^\circ$, $\gamma=71,48^\circ \pm 0,01^\circ$, $Z=2$.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-8 и по меньшей мере один приемлемый носитель или разбавитель.

10. Сельскохозяйственная композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-8 и по меньшей мере один приемлемый носитель или разбавитель.

11. Композиция по п.10, дополнительно содержащая одно из инсектицидно, акарицидно, нематоцидно или фунгицидно активных средств.

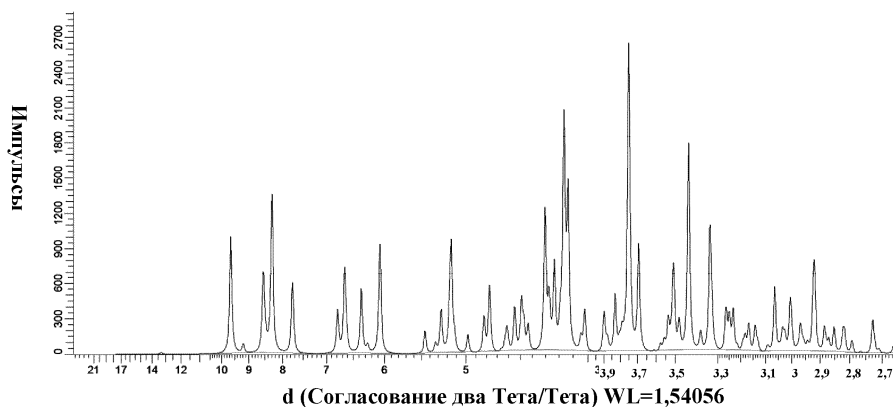
12. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-8 для защиты полезных растений от повреждений, вызываемых вредителями-нематодами или грибами.

13. Способ защиты сельскохозяйственных культур полезных растений от повреждений, вызываемых вредителями-нематодами, который включает обработку растений или места их произрастания композицией по п.10 или 11.

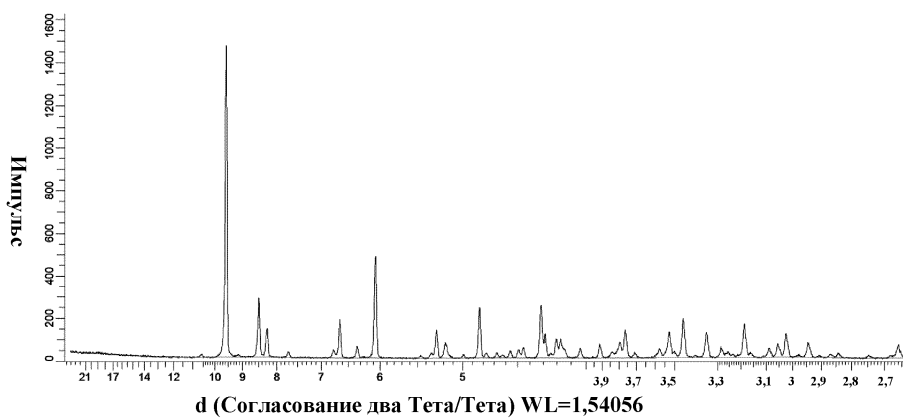
14. Способ защиты материала для размножения растений от повреждений, вызываемых вредителями-нематодами, который включает обработку данного материала композицией по п.10 или 11.

15. Способ защиты сельскохозяйственных культур полезных растений от повреждений, вызываемых грибами, который включает обработку растений или места их произрастания композицией по п.10 или 11.

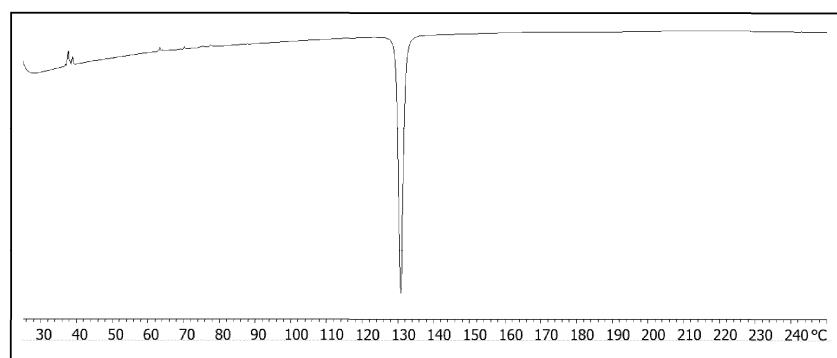
16. Способ защиты материала для размножения растений от повреждений, вызываемых грибами, который включает обработку данного материала композицией по п.10 или 11.



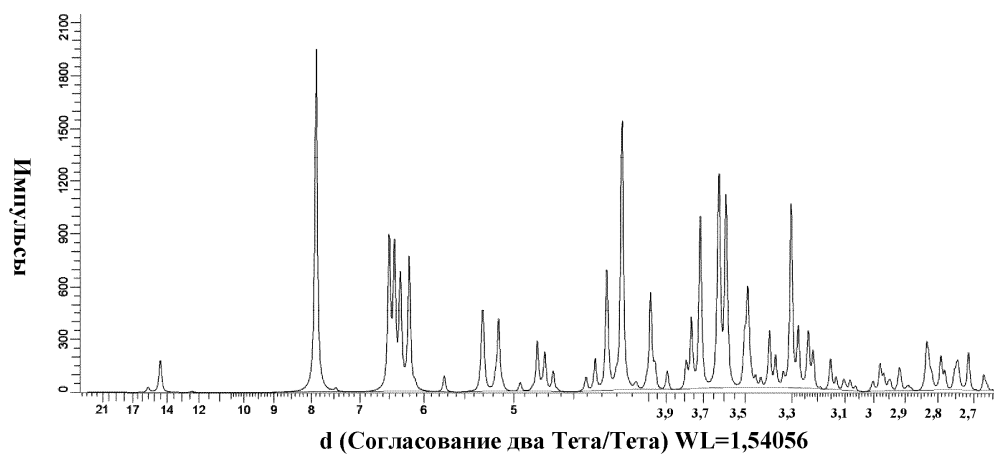
Фиг. 1



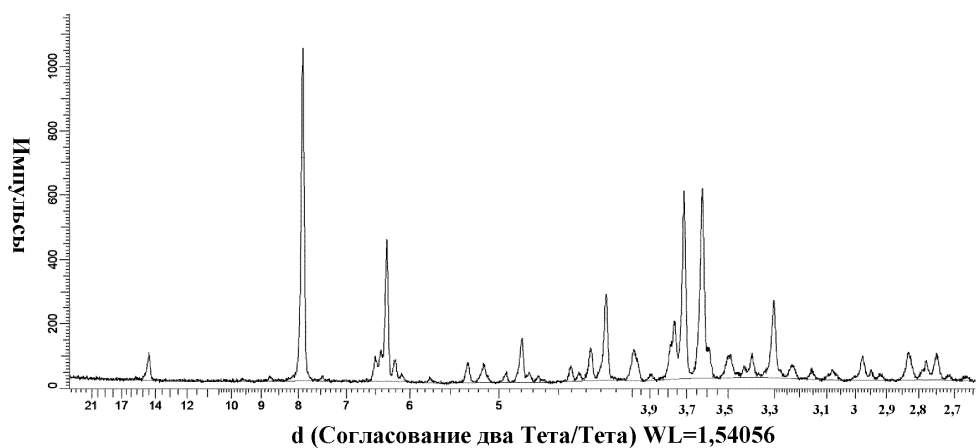
Фиг. 2



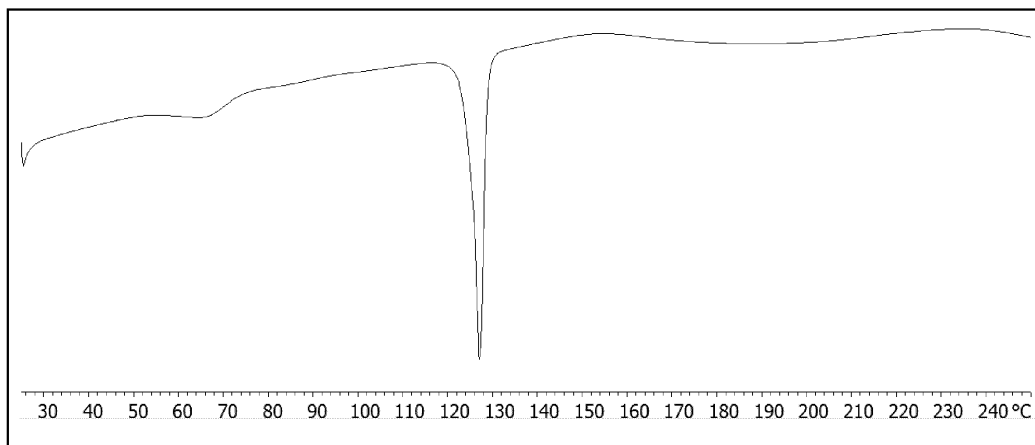
Фиг. 3



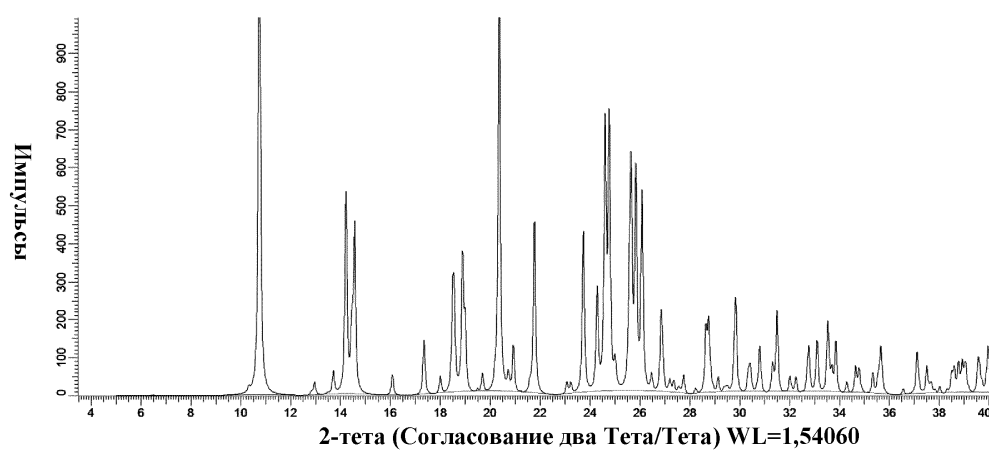
Фиг. 4



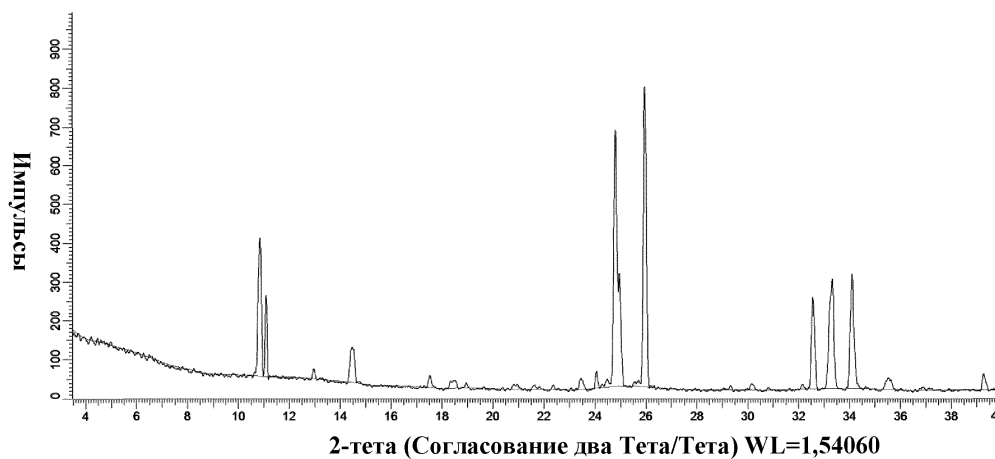
Фиг. 5



Фиг. 6

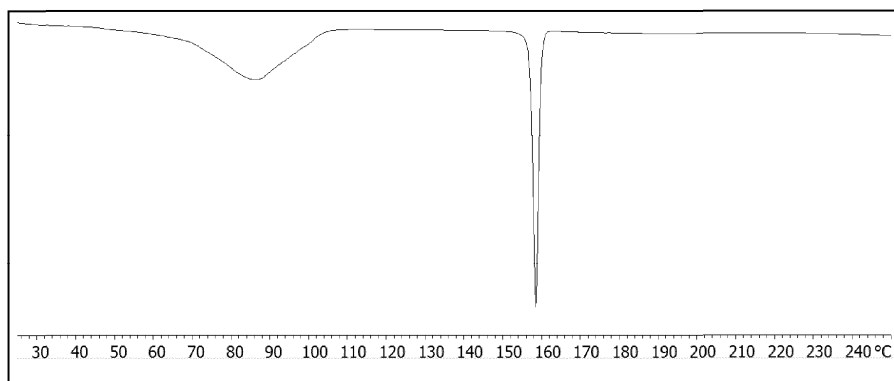


Фиг. 7

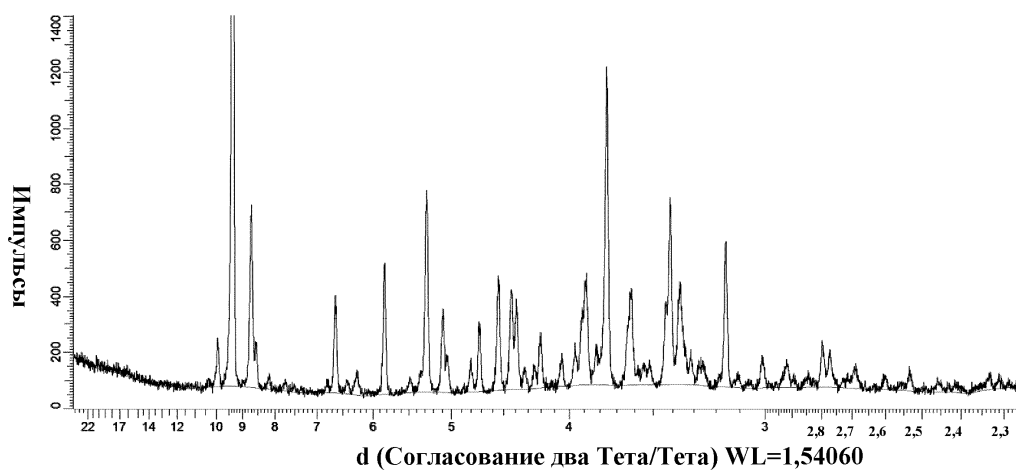


Фиг. 8

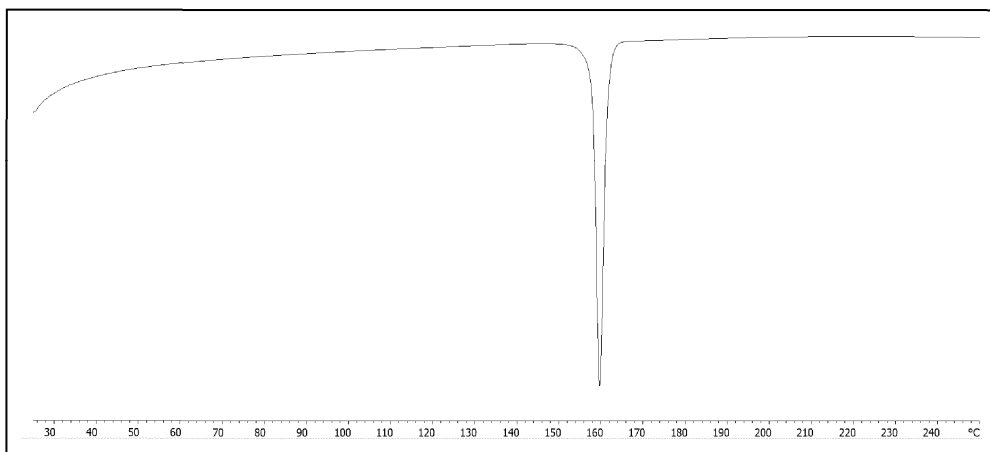
043596



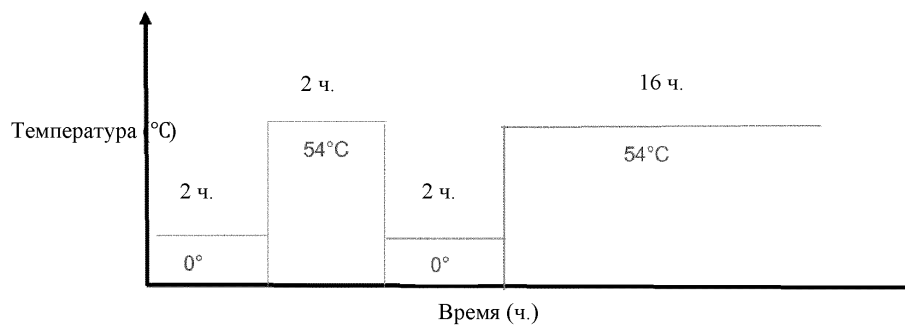
Фиг. 9



Фиг. 10

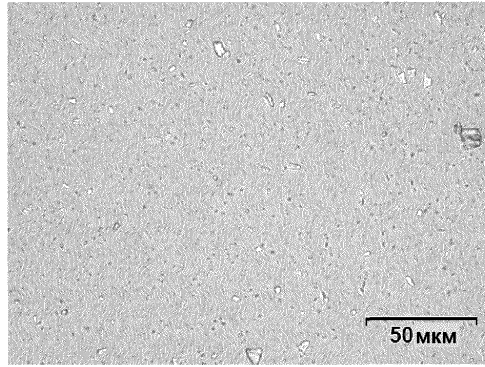


Фиг. 11

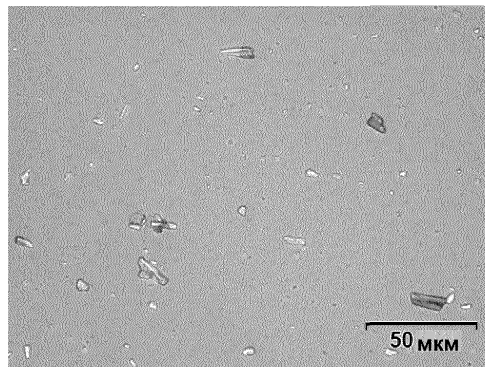


Фиг. 12

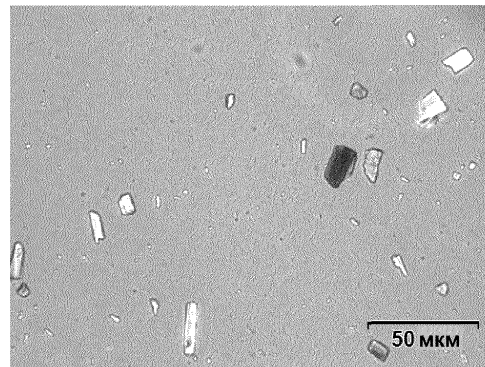
043596



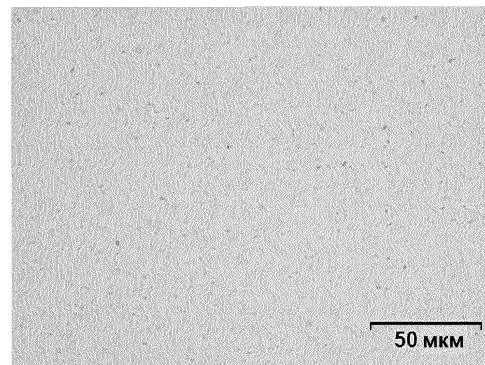
Фиг. 13а



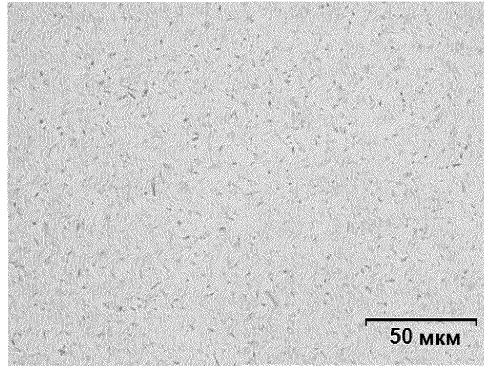
Фиг. 13б



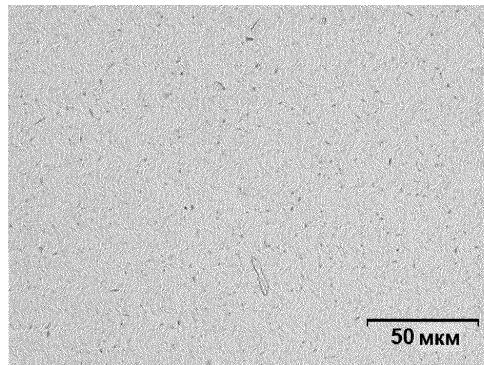
Фиг. 13с



Фиг. 14а



Фиг. 14b



Фиг. 14с

