

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044362**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.21

(21) Номер заявки
202092817

(22) Дата подачи заявки
2019.07.09

(51) Int. Cl. **A01N 47/40** (2006.01)
A01N 47/46 (2006.01)
A61K 31/26 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
C07C 317/02 (2006.01)

(54) ФУНГИЦИДЫ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ГРИБКОВЫХ ПАТОГЕНОВ(31) **18182433.5**(32) **2018.07.09**(33) **EP**(43) **2021.05.18**(86) **PCT/EP2019/068336**(87) **WO 2020/011750 2020.01.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
УНИВЕРСИТЕ ДЕ ЛОЗАННА (CH)

(72) Изобретатель:
**Дюбей Ольга, Фармер Эдвард, Наврат
Кристиан, Джиндро Катя, Шне
Сильвен, Дюбей Сильвен (CH)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) DATABASE WPI, Week 199948,
Thomson Scientific, London, GB; AN 1999-566392,
XP002785404, & JP H11 246319 A (OGAWA
KORYO KK), 14 September 1999 (1999-09-14),
abstract

K. GILLIVER: "The Inhibitory Action of
Antibiotics on Plant Pathogenic Bacteria and
Fungi", ANNALS OF BOTANY, vol. 10, №
3, 1 July 1946 (1946-07-01), p. 271-282,
XP055512767, GB, ISSN: 0305-7364, DOI:
10.1093/oxfordjournals.aob.a083136, p. 277, 280:
Cheiroline

T. SOTELO ET AL.: "In Vitro Activity
of Glucosinolates and Their Degradation Products
against Brassica-Pathogenic Bacteria and Fungi",
Applied and Environmental Microbiology, 1 January
2015 (2015-01-01), p. 432-440, XP055512754, DOI:
10.1128/AEM.03142-14, retrieved from the Internet:
URL: <https://aem.asm.org/content/aem/81/1/432.full.pdf>, fig. 2a, tab. 1, 2, sulforafane: SFN

L. DROBNICA ET AL.: "Antifungal Activity
of Isothiocyanates and Related Compounds I.
Naturally Occurring Isothiocyanates and Their
Analogues", APPLIED MICROBIOLOGY, vol. 15, №
4, July 1967 (1967-07), p. 701-709, XP055512770,
tab. 1: 6 to 8th entry

DE-A1-1793450

JP-A-H11246319

(57) Изобретение относится к области биологических фунгицидов с широким спектром антигрибковой активности, получаемых из растительных экстрактов порядка капустоцветные или молекул, имеющих аналогичную химическую структуру. В частности, авторы неожиданно предложили новое применение комбинации сульфонил- и сульфинилсодержащих алифатических глюкозинолатов, их побочных продуктов и синтетических аналогов в качестве эффективных антигрибковых соединений с широким спектром действия.

B1**044362****044362 B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области биологических фунгицидов с широким спектром антигрибковой активности, получаемых из растительных экстрактов порядка капустоцветные или молекул, имеющих аналогичную химическую структуру. В частности, авторы неожиданно предложили новое применение комбинации сульфонил- и сульфинилсодержащих алифатических глюкозинолатов, их побочных продуктов и синтетических аналогов в качестве эффективных антигрибковых соединений с широким спектром действия.

Уровень техники

Популяция людей увеличивается каждый год и к 2030 г. достигнет около 8,6 млрд. Для поддержания высоких уровней производства пищи фермеры вынуждены применять внешнюю обработку, такую как

1) химические пестициды, имеющие высокую эффективность, приемлемую стоимость, но оказывающие отрицательное воздействие на окружающую среду и здоровье людей;

2) биологические пестициды, не оказывающие отрицательного воздействия на окружающую среду, но демонстрирующие низкую эффективность (менее 60% по сравнению с существующим химическим пестицидом) и имеющие высокую стоимость.

Это делает биологические пестициды неприемлемыми для многих стран и открывает возможности для разработки и выхода на рынок новых органических средств для обработки, имеющих высокую эффективность и приемлемую стоимость и безвредных для окружающей среды.

В последние десятилетия были разработаны некоторые биологические подходы для предотвращения *V. cinerea* в полевых условиях, например применение *Bacillus subtilis* и *Trichoderma harzanium*, но они мало применяются фермерами по причине их низкой эффективности.

В сельском хозяйстве Западной Европы широко применяемыми фунгицидами для биопредотвращения являются медь и сера. Эти фунгициды являются дорогими для применения из-за необходимости повторного применения после каждого осадения. Кроме того, высокие концентрации металлов в почве отрицательно влияют на окружающую среду.

Следовательно, существует необходимость в обеспечении альтернативного способа, более приемлемого для окружающей среды, а также высокоэффективной профилактической обработки против грибковых патогенов.

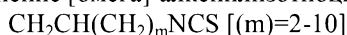
Грибковые патогены растений представляют собой одно из агрономических воздействий, ежегодно приводящих к большим потерям пищи. Эффективность грибковых патогенов обусловлена их легким рассеиванием в природе, быстрым прикреплением к поверхности хозяина и быстрым образованием зародышевой трубки, способствующей проникновению в растения. С другой стороны, растения разработали несколько защитных механизмов против грибковых патогенов, например некротрофов:

- а) предотвращение проникновения патогена;
- б) повышенные уровни активных форм кислорода;
- в) индукция защитных гормонов, таких как жасмонат, этилен, салициловая и абсцизовая кислоты.

Кроме того, некоторые растения синтезируют фунгитоксичные соединения, которые предотвращают развитие грибов на поверхности растений и останавливают развитие заболевания. Идентификация растительных соединений с сильной антигрибковой активностью может привести к разработке новых биологических фунгицидов, потенциально способных заменить существующие в настоящее время химические обработки.

Порядок Капустоцветные (Brassicales) состоит из экономически важных растений, которые широко распространены и используются как источник пищи. Было показано, что эта группа растений содержит уникальный набор вторичных метаболитов - глюкозинолатов. В последние десятилетия было показано, что глюкозинолаты обладают противораковыми, противовоспалительными и инсектицидными свойствами.

Например, в JP H1139949 A (OGAWA KORYO CO LTD) описано получение антибактериального-антигрибкового агента без сильного раздражающего запаха, с высоким порогом, низкой летучестью и имеющего превосходную антибактериальную-антигрибковую активность, путем компаундирования определенного соединения [омега]-алкенилизотиоцианата или определенного соединения [омега]-алкилтиоалкилизотиоцианата. Соединение [омега]-алкенилизотиоцианата, имеющее формулу



(например, 3-бутенилизотиоцианат), или соединение [омега]-алкилтиоалкилизотиоцианата, имеющее формулу



где R представляет собой C₁₋₄алкил (например, метилтиометилизотиоцианат), компаундировали с пищей в количестве 0,01-100 м.д., предпочтительно 1-50 м.д., или с агентом для гигиены полости рта в концентрации примерно 0,01-100 м.д.

Аналогично в JP H11246319 A (OGAWA KORYO CO LTD) описано получение антимикробного и антигрибкового агента, который может значительно ослабить раздражающий запах и может применяться с различными видами напитков и пищи, благодаря применению определенного [омега]-алкилсульфинилалкилизотиоцианата в качестве активного ингредиента. Указанный антибактериальный

и антигрибковый агент содержит [омега]-алкилсульфинилалкилизотиоцианат, представленный формулой

$$R-S(O)-(CH_2)_n-NCS$$

(n равен 1-10; R представляет собой C₁₋₄алкил).

В одном из вариантов реализации этот изотиоцианат представляет собой 3-метилсульфинилпропилизотиоцианат, 6-метилсульфинилпропилизотиоцианат или подобные соединения. Соединение формулы I, где n составляет ≤7, входит в ароматические компоненты хрена, но содержание его низкое. Соединение указанной формулы получают путем окисления пероксидом [омега]-метилтиоалкилизотиоцианата формулы



В JP 2000086414 A (KINJIRUSHI WASABI KK) описано получение антимикробного агента, содержащего ароматический компонент хрена в качестве активного ингредиента, особенно показывающего спектр антибактериальной активности в широком диапазоне от грибов до бактерий и проявляющего сильное бактериостатическое и антибактериальное действие даже при чрезвычайно малом содержании ароматического компонента. Агент содержит, в качестве активного ингредиента, ароматический компонент хрена n-метилсульфонилалкилизотиоцианат и один или более ароматических компонентов хрена, выбранных из группы, состоящей из n-метилтиоалкилизотиоцианата, n-метилсульфинилалкилизотиоцианата и аллилизотиоцианата. Агент содержит в качестве активного ингредиента одновременно ароматические компоненты хрена n-метилтиоалкилизотиоцианат и n-метилсульфинилалкилизотиоцианат.

K. GILLIVER "The Inhibitory Action of Antibiotics on Plant Pathogenic Bacteria and Fungi" ("Ингибирующее действие антибиотиков на патогенные для растений бактерии и грибы") ANNALS OF BOTANY., том 10, № 3, 1 июля 1946 (1946-07-01), с. 271-282, XP55512767, GB, ISSN: 0305-7364, DOI: 10.1093/oxfordjournals.aob.a083136; сообщает о примере антагонизма между микроорганизмами почвы и патогенами растений, которые были изучены за многие годы; и в некоторых случаях были разработаны биологические методы контроля над заболеваниями. Определенные антибиотические вещества были выделены из культуральных фильтратов грибов, бактерий и актиномицетов, и некоторые из них показали антагонистическое действие в отношении организмов, вызывающих заболевания растений. В частности, было открыто антигрибковое действие хейролина.

В работе T. Sotelo et al., "In vitro activity of glucosinolates and their degradation products against Brassica-Pathogenic bacteria and fungi" ("Активность in vitro глюкозинолатов и продуктов их распада в отношении патогенных для растений рода Brassica бактерий и грибов"), Applied and Environmental Microbiology, 1 января 2015 (2015-01-01), с. 432-440, XP55512754, DOI: 10.1128/AEM.03142-14, цель работы состояла в оценке биоцидного действия 17 глюкозинолатов (ГЗЛ) и продуктов гидролиза глюкозинолатов (ПГГ), и метанольных экстрактов листьев различных обогащенных ГЗЛ культур рода Капуста на подавление роста in vitro двух бактериальных (*Xanthomonas campestris* pv. *Campestris* и *Pseudomonas syringae* pv. *maculicola*) и двух грибковых (*Alternaria brassicae* и *Sclerotinia sclerotiorum*) патогенов растений рода Капуста. ГЗЛ, ПГГ и метанольные экстракты листьев ингибировали развитие исследованных патогенов по сравнению с контролем, и эффект был дозозависимым. В частности, в данном документе описано противогрибковое действие сулорафана.

В работе L. DROBNICA et al., "Antifungal activity of Isothiocyanates and related compounds" ("Антигрибковое действие изотиоцианатов и родственных соединений"), APPLIED MICROBIOLOGY, том 15, № 4, 1967, с. 701-709, представлены результаты изучения антигрибкового действия производных изотиоцианатов бифенила (группа "А"), стиблена ("В"), азобензола и бензолазонафталина ("С"), нафталина ("D") и других поликонденсированных ароматических углеводородов ("Е"). Из всех 48 изученных соединений антигрибковая активность наблюдалась только среди соединений групп А и D. Производные групп В, С и Е имели крайне низкую растворимость в воде и очень большие молекулы; в результате они, вероятно, не могли проникать в споры или мицелий грибов. Было выдвинуто предположение, что группа -NCS не проявила свою активность. В частности, в данном документе описано антигрибковое действие глюкохейролина, глюкоэризолина и глюкобертероина.

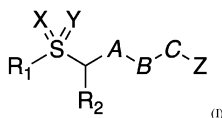
DE 1793450 A1 (PHILIPS NV) относится к фунгицидным композициям, содержащим определенные тиоцианаты, т.е. сульфенил- или сульфенилметиленроданиды, и к способам получения и защиты растений от заражения плесенью.

Однако сохраняется потребность в обеспечении молекул, безвредных для окружающей среды, но демонстрирующих более сильное фунгитоксическое действие и действующих на более широкий ряд грибковых патогенов.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении авторы идентифицировали комбинацию сульфенил- и сульфенилсодержащих алифатических глюкозинолатов, демонстрирующую сильное фунгитоксическое действие на широкий ряд грибковых патогенов. Эту комбинацию продуктов можно применять в качестве новой линии биологических фунгицидов.

Одной из задач настоящего изобретения является обеспечение применения композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из соединений общей формулы I



где Z представляет собой нитрил (-CN), тиоцианат (-SCN) или изотиоцианат (-N=C=S);

X, Y представляют собой, независимо друг от друга, неподеленную пару или O, при условии, что по меньшей мере один из двух X или Y представляет собой O;

R₁, R₂ представляют собой независимо друг от друга H, насыщенный линейный, циклический или разветвленный (C₁-C₆)алкил;

A, C представляют собой независимо друг от друга ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил, C₆арил;

B представляет собой ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил, C₆арил;

при условии, что по меньшей мере один из A, B или C отличается от ковалентной связи, и характеризующееся тем, что по меньшей мере два соединения в комбинации содержат

1) по меньшей мере одну группу Z, представляющую собой изотиоцианат; и/или

2) по меньшей мере две различных степени окисления атома серы; и/или

3) по меньшей мере различную длину углеродной цепи фрагмента -A-B-C-

для предотвращения или лечения грибковых патогенов у растений.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение композиции, содержащей комбинацию соединений согласно настоящему изобретению для применения в способе предотвращения или лечения микозов у человека или животных.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение фунгицидной композиции, содержащей комбинацию соединений согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к пище, напитку или агенту для гигиены полости рта, содержащим вышеуказанный антигрибковый агент, а именно фунгицидную композицию.

Другие задачи и преимущества настоящего изобретения будут понятны специалисту в данной области техники при рассмотрении последующего подробного описания, приведенного со ссылками на следующие иллюстративные чертежи, и прилагаемой формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

Чертеж представляет новый идентифицированный вторичный метаболит на поверхности котиледонов fad2-3.

(A) Характеризация 7-метилсульфонилгептилглюкозинолата. Наблюдался ион (M-H)⁺ с m/z 494,0823, соответствующий молекулярной формуле C₁₅H₂₉NO₁₁S₃ (расчетная масса 494,0824, погрешность 0,1 мДа). Также присутствовал ион основного фрагмента с m/z 96,9599, типичный для сульфатного фрагмента. Не сообщалось об известных соединениях с молекулярной формулой C₁₅H₂₉NO₁₁S₃, но полученные данные дают веские основания предполагать, что этот метаболит представляет собой 7-метилсульфонилгептилглюкозинолат, новый глюкозинолат, представляющий собой 15-углеродный аналог 8-метилсульфонилгептилглюкозинолата (C₁₆H₃₁NO₁₁S₃).

(B) Идентификация нового глюкозинолата, избирательно присутствующего на поверхности котиледонов и первых настоящих листьев ДТ и fad2-3. Относительное обилие 7-метилсульфонилгептилглюкозинолата наблюдалось в изопропанольных смывах с поверхности 7-дневных котиледонов и 14-дневных листьев. Величины ошибок представляют средние значения по четырем биологическим повторениям (±CO), каждый из пула в ≈980 всходов. Статистическую значимость в попарном сравнении оценивали по критерию Стьюдента, где **p≥0,01; *** p≤0,001.

(C) Химическая структура 7-метилсульфонилгептилглюкозинолата.

(D) Структура 7-метилсульфонилгептилизоцианата.

Подробное описание изобретения

Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, можно применять при практической реализации или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие приведенные ссылки включены во всей полноте посредством ссылок. Обсуждаемые публикации и заявки представлены исключительно для их раскрытия раньше даты подачи настоящей заявки. Ничто не должно рассматриваться как допущение, что настоящее изобретение не предоставляет право на противопоставление источника информации с более ранним приоритетом такой публикации в соответствии с предшествующим изобретением. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены служить ограничением.

В случае конфликта преимущество будет иметь настоящее описание, включая определения.

Если не указано иное, все применяемые технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понимает специалист в той области техники, к которому относится настоящее изобре-

ние. В настоящем описании следующие определения приведены с целью облегчения понимания настоящего изобретения.

Термин "содержит" в целом применяют в смысле включения, т.е. в нем допускается присутствие одного или более признаков или компонентов.

В описании и формуле изобретения формы единственного числа включают указание на множественное число, если контекст явно не предписывает иное.

Присутствие в некоторых случаях расширяющих слов и выражений, таких как "один или более", "по меньшей мере", "но не ограничиваясь" и подобных выражений не должно означать, что более узкий случай предполагается или требуется в тех случаях, когда подобные расширяющие выражения могут отсутствовать.

Термины "субъект" или "пациент" хорошо известны в данной области техники и используются взаимозаменяемо для обозначения млекопитающего, включая собаку, кошку, крысу, мышь, обезьяну, корову, лошадь, козу, овцу, свинью, верблюда и наиболее предпочтительно человека. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта или субъекта с заболеванием или нарушением. Однако в других вариантах реализации субъект может представлять собой нормально-го субъекта. Термин не обозначает конкретный возраст или пол. Т.е. указанный термин охватывает взрослых и новорожденных субъектов мужского или женского пола.

Термин "эффективное количество" относится к количеству, необходимому для достижения физиологического действия. Физиологическое действие может достигаться путем применения одной дозы или путем повторного применения доз. Вводимые дозы могут, конечно, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как физиологические характеристики конкретной композиции; возраст, состояние здоровья и масса субъекта; природа и степень выраженности симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; и желаемое действие, и могут быть установлены специалистом в данной области техники.

"Гриб" представляет собой эукариот, который переваривает пищу вовне и всасывает питательные вещества прямо через стенки клеток. Большинство грибов размножаются спорами и имеют тело (таллом), состоящее из микроскопических трубчатых клеток, называемых гифами. Грибы гетеротрофны и, подобно животным, получают углерод и энергию из других организмов. Некоторые грибы получают питательные вещества из живого хозяина (растения или животного) и называются биотрофами; другие получают питательные вещества из мертвых растений или животных и называются сапротрофами (сапрофиты, сапробы). Некоторые грибы заражают живого хозяина, но убивают клетки хозяина для получения питательных веществ; они называются некротрофами.

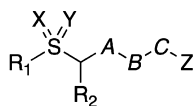
"Патогенные грибы", также называемые "грибковыми патогенами", представляют собой грибы, вызывающие болезни растений, людей и других организмов. Приблизительно 300 видов грибов известны как патогены человека. Изучение грибковых патогенов человека называют "медицинской микологией". Хотя грибы представляют собой эукариоты, многие патогенные грибы являются микроорганизмами. Изучение грибов и других микроорганизмов, патогенных для растений, называют патологией растений.

Существуют тысячи видов патогенных для растений грибов, которые в сумме ответственны за 70% известных болезней растений. Патогенные для растений грибы являются паразитами, но не все паразитирующие на растениях грибы патогенны. Паразитирующие на растениях грибы получают питательные вещества из живого растения-хозяина, но растение-хозяин не обязательно развивает какие-либо симптомы. Патогенные для растений грибы являются паразитами и вызывают заболевание, характеризующееся симптомами.

"Фунгициды" представляют собой биоцидные химические соединения или биологические организмы, применяемые для уничтожения паразитических грибов или их спор (обозначаются в настоящем описании как фунгитоксические). Фунгистатические соединения ингибируют рост грибов. Грибы могут вызывать серьезные повреждения сельскохозяйственных культур, что приводит к критическим потерям в урожае, качестве и выгоде. Фунгициды применяют как в сельском хозяйстве, так и в медицине для борьбы с грибковыми инфекциями животных или человека. Химические вещества, применяемые для контроля над оомицетами, которые не являются грибами, также известны как фунгициды, поскольку оомицеты используют для заражения растений те же механизмы, что и грибы. Фунгициды могут быть контактными, трансламинарными или системными. Контактные фунгициды не всасываются в ткани растения и защищают растение только в месте нанесения спрея. Трансламинарные фунгициды перераспределяются с верхней, опрысканной поверхности листа, на нижнюю, неопрысканную. Системные фунгициды всасываются и распределяются по сосудам ксилемы. Некоторые фунгициды распространяются по всем частям растения. Некоторые являются местно-системными, а некоторые движутся снизу вверх.

"Фунгистатики" представляют собой антигрибковые агенты, ингибирующие рост гриба (не убивая гриб). Термин фунгистатик может использоваться и как существительное, и как прилагательное. Фунгистатики находят применение в сельском хозяйстве, пищевой промышленности, лакокрасочной промышленности и медицине.

Применение композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из соединений общей формулы I



где Z представляет собой нитрил (-CN), тиоцианат (-SCN) или изотиоцианат (-N=C=S);

X, Y представляют собой независимо друг от друга неподеленную пару или O, при условии, что по меньшей мере один из двух X или Y представляет собой O;

R₁, R₂ представляют собой независимо друг от друга H, насыщенный линейный, циклический или разветвленный (C₁-C₆)алкил;

A, C представляют собой независимо друг от друга ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил, C₆-арил;

B представляет собой ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил, C₆-арил;

при условии, что по меньшей мере один из A, B или C отличается от ковалентной связи, и характеризуется тем, что по меньшей мере два соединения в комбинации содержат

1) по меньшей мере одну группу Z, представляющую собой изотиоцианат; и/или

2) по меньшей мере две различных степени окисления атома серы; и/или

3) по меньшей мере различную длину углеродной цепи фрагмента -A-B-C-,

для предотвращения или лечения грибковых патогенов у растений.

Предпочтительно

ароматические кольца могут быть замещенными в положениях орто, мета и пара;

циклоалкильные кольца могут быть замещенными в различных положениях и в цис- или транс-ориентации по отношению к кольцу; и

алифатические и ароматические кольца могут быть замещенными группами H, галоген или OMe.

Обычные состояния окисления или "степени окисления" серы варьируются от -2 до +6. Если сера не окислена и не восстановлена, она имеет 6 валентных электронов. Несомненно в сульфатах, SO₂⁻⁴, и сульфитах, SO₂⁻³, атом серы имеет формальные состояния окисления VI+ и IV+; в сульфидах - II.

Полагают, что в комбинации или смеси по меньшей мере двух соединений важна длина углеродной цепи фрагмента -A-B-C-. Комбинация может включать одну короткую и одну длинную цепь, например, одну, содержащую максимум 6 линейных атомов углерода, и другую, содержащую минимум 7 линейных атомов углерода. Однако в некоторых случаях комбинация может содержать по меньшей мере два соединения с углеродными цепями фрагмента -A-B-C- одинаковой длины.

Композиция согласно настоящему изобретению, чтобы быть эффективной для предотвращения или лечения грибковых патогенов растений, должна удовлетворять по меньшей мере одному из вышеуказанных критериев согласно пунктам 1)-3). Комбинации или смеси по меньшей мере двух соединений, выбранных из соединений общей формулы I, удовлетворяющие критериям 1)-3) показали неожиданное синергическое действие по сравнению с отдельными компонентами, испытанными по отдельности.

Обычно считают, что "синергия" наблюдается, когда комбинированное действие двух или более агентов больше, чем сумма их индивидуальных действий. Другими словами, говорят, что синергия наблюдается, когда комбинированное действие двух или более агентов больше, чем можно было бы предположить исходя из характеристик агентов при применении по отдельности.

В частности, композиция согласно настоящему изобретению представляет собой смесь по меньшей мере одного соединения, в котором Z представляет собой нитрил, и одного соединения, в котором Z представляет собой изотиоцианат.

Альтернативно смесь соответствует по меньшей мере одному соединению, в котором Z представляет собой изотиоцианат, и одному соединению, в котором Z представляет собой изотиоцианат.

Альтернативно смесь соответствует по меньшей мере одному соединению, в котором Z представляет собой тиоцианат, и одному соединению, в котором Z представляет собой тиоцианат.

Альтернативно смесь соответствует по меньшей мере одному соединению, в котором Z представляет собой тиоцианат, и одному соединению, в котором Z представляет собой изотиоцианат.

Альтернативно смесь соответствует по меньшей мере одному соединению, в котором X представляет собой неподеленную пару и Y представляет собой кислород, и по меньшей мере одному соединению, в котором X и Y представляют собой кислород. Альтернативно смесь соответствует тому, что X и Y представляют собой кислород. Альтернативно смесь соответствует по меньшей мере одному соединению, в котором X представляет собой неподеленную пару и Y представляет собой кислород. Альтернативно смесь согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере два соединения, выбранные с одной и той же формулой A/B/C, где B представляет собой ковалентную связь и A и C представляют собой независимо друг от друга насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил. Предпочтительно смесь согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере два соединения, выбранные с разными формулами A/B/C, где B представляет собой ковалентную связь и A и C представляют собой независимо

друг от друга насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C_1 - C_8)алкил.

Термин "неподеленная пара" относится к паре валентных электронов, не поделенных с другим атомом, иногда ее называют несвязанной парой. Неподеленные пары находятся в самой внешней электронной оболочке атомов. Их можно идентифицировать с использованием структуры Льюиса. Следовательно, электронные пары считаются неподеленными парами, когда два электрона спарены и не используются в образовании химических связей. Так, число электронов в неподеленных парах плюс число электронов, образующих связи, равняется общему числу валентных электронов вокруг атома. Одну неподеленную пару можно найти в атомах группы азота, таких как азот в аммиаке, две неподеленные пары можно найти в атомах группы халькогенов, таких как кислород в воде, а галогены могут нести три неподеленные пары, как в хлориде водорода.

"Ковалентная связь", также называемая молекулярной связью, представляет собой химическую связь, включающую разделение электронных пар между атомами. Такие электронные пары известны как разделенные пары или связывающие пары, и стабильное равновесие сил притяжения и отталкивания между атомами, разделяющими электроны, известно как ковалентное связывание.

"Изотиоцианат" представляет собой химическую группу $-N=C=S$, образованную заменой кислорода в изотиоцианатной группе на серу. Многие природные изотиоцианаты из растений образуются путем ферментативного превращения метаболитов, называемых глюкозинолатами. Эти природные изотиоцианаты, такие как аллилизотиоцианат, также известны как горчичные масла. Синтетический изотиоцианат, фенилизотиоцианат, применяют для секвенирования аминокислот в расщеплении по Эдману.

Термин "алкил" относится к насыщенным и ненасыщенным алифатическим группам, включая линейные алкильные группы и разветвленные алкильные группы, факультативно замещенные одним или более галогенами. В некоторых вариантах реализации линейный или разветвленный алкил содержит около 30 или менее атомов углерода в основной цепи (например, C_1 - C_{30} для линейного, C_3 - C_{30} для разветвленного) и альтернативно около 20 или менее, например от 1 до 6, атомов углерода (определяют как низший алкил). Предпочтительно алкилы согласно настоящему изобретению содержат от одного до тридцати, более предпочтительно от одного до двадцати, еще более предпочтительно от одного до двенадцати, более предпочтительно от одного до восьми, более предпочтительно от одного до шести и наиболее предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, и являются линейными или разветвленными. Термин " C_1 - C_6 алкил" представляет линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до шести атомов углерода. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, неопентил, гексил, изогексил и подобные группы. Предпочтительно алкил представляет собой низший алкил, такой как н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пропил или изопропил, этил или метил.

Термин "низший" в низшем алкиле, низшем алкоксиле, низшем алкениле и низшем алкиниле относится к цепи, содержащей до 6 атомов углерода, соединенных линейным или разветвленным образом.

Термин "циклоалкил" представляет насыщенное или частично насыщенное моно- или поликарбонциклическое кольцо, предпочтительно содержащее 5-14 атомов углерода в кольце. Примеры циклоалкилов включают моноциклические кольца, содержащие 3-7, предпочтительно 3-6, атомов углерода, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и подобные соединения. Примером циклоалкила является C_5 - C_7 циклоалкил, который представляет собой насыщенную углеводородную кольцевую структуру, содержащую от пяти до семи атомов углерода.

Термин "алкоксил" представляет -O-алкил. Примером алкоксила является C_1 - C_6 алкоксил, который представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до шести атомов углерода, присоединенную к атому кислорода. Примеры C_1 - C_6 алкоксигрупп включают метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, бутоксил, втор-бутоксил, трет-бутоксил, пентоксил, гексоксил и подобные группы. C_1 - C_6 алкоксил включает в свое определение C_1 - C_4 алкоксил.

Термин "арил" относится к карбоциклическому или гетероциклическому ароматическому 5-14-членному моноциклическому или полициклическому кольцу. Примеры арилов включают фенил, нафтил, антрил, фенантрил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, фурил, изотиазолил, фуразанил, изоксазолил, тиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиантренил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантенил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксиалинил, хинзолинил, бензотиазолил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, бета-карболинил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, феназинил, изотиазолил, фенотиазинил и феноксазинил.

Термин "галоген" представляет хлор, фтор, бром или иод. Термин "галоген" представляет хлоро, фторо, бромо или иодо.

Термин "карбоцикл" представляет ароматическое или насыщенное, или частично насыщенное 5-14-членное моноциклическое или полициклическое кольцо, такое как 5-7-членное моноциклическое или 7-10-членное бициклическое кольцо, причем все атомы в кольце представляют собой атомы углерода.

Термин "полициклический" относится к полициклической кольцевой системе, в которой по мень-

шей мере два кольца соединены между собой. "Полициклический" относится к любой кольцевой системе, которая может иметь любую степень насыщенности, быть ароматической или алифатической и факультативно содержать гетероатом. Системы можно дальше классифицировать по числу колец (например, 2=бициклическая, 3=трициклическая, 4=тетрациклическая и т.д.) и по способу соединения колец между собой.

(1) Замещенные кольцевые системы. Эти кольцевые системы не имеют общих атомов. В этих полициклических системах меньшее кольцо может считаться заместителем при большем кольце. Только в качестве примера, бифенил представляет собой замещенную полициклическую кольцевую систему.

(2) Spiroциклические системы. Spiroциклические системы разделяют единственный общий атом. Поэтому кольца соединены в одной "точке". Соединяющий атом также называют спироатомом, чаще всего четвертичный углерод ("спироуглерод"). Например, спиросоединение, состоящее из циклогексанового кольца и циклопентанового кольца, называют спиро[4.5]декан.

(3) Конденсированные кольцевые системы. Конденсированные кольцевые системы разделяют два общих атома на одной общей связи, т.е. кольца разделяют одну сторону. Примеры конденсированных полициклических систем включают без ограничения нафталин, бензофуран, индол, бензотиофен, хинолин и антрацен.

(4) Мостиковые кольцевые системы. Мостиковые кольцевые системы разделяют более двух общих атомов, т.е. мостиковые кольцевые системы содержат взаимоперекрывающиеся кольца. Например, адмантан, амантадин, бипериден, мемантин, метенамин, римантадин и норборнан представляют собой мостиковые кольцевые системы.

Термин "сульфонил" представляет $-SO_2-L_5$, где L_5 предпочтительно представляет собой алкил, арил, циклоалкил, гетероцикл или аминогруппу. Алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл могут, факультативно, быть замещенными. Примером сульфонила является C_1-C_4 алкилсульфонил, который представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода, присоединенную к сульфонильному фрагменту. Примеры C_1-C_4 алкилсульфонильных групп включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил, трет-бутилсульфонил и подобные группы.

Как указано выше, многие группы являются факультативно замещенными. Примеры заместителей для алкила и арила включают меркапто, простой тиоэфир, нитро (NO_2), амино, арилоксил, галоген, гидроксил, алкоксил и ацил, а также арил, циклоалкил и насыщенные и частично ненасыщенные гетероциклы. Примеры заместителей для гетероцикла и циклоалкила включают перечисленные выше для алкила и арила, а также арил и алкил.

Примеры замещенных арилов включают фенильное или нафтильное кольцо, замещенные одним или более заместителями, предпочтительно от одного до трех заместителей, независимо выбранными из галогена, гидрокси, морфолино(C_1-C_4)алкоксикарбонила, пиридил(C_1-C_4)алкоксикарбонила, галоген(C_1-C_4)алкила, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкоксила, карбоксии, C_1-C_4 алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C_1-C_4)алкилкарбамоила, амино, C_1-C_4 алкиламино, ди(C_1-C_4)алкиламино или группы формулы $-(CH_2)_a-R<7>$, где a равен 1, 2, 3 или 4 и $R<7>$ представляет собой гидроксии, C_1-C_4 алкокси, карбоксии, C_1-C_4 алкоксикарбонил, амино, карбамоил, C_1-C_4 алкиламино или ди(C_1-C_4)алкиламино.

Другой замещенный алкил представляет собой галоген(C_1-C_4)алкил, который представляет линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода, к которой присоединены 1-3 галогена. Примеры галоген(C_1-C_4)алкильных групп включают хлорметил, 2-бромэтил, 1-хлоризопротил, 3-фторпропил, 2,3-дибромбутил, 3-хлоризобутил, иод-трет-бутил, трифторметил и подобные группы.

Другой замещенный алкил представляет собой гидроксии(C_1-C_4)алкил, который представляет линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода, к которой присоединена гидроксигруппа. Примеры гидроксии(C_1-C_4)алкильных групп включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиизопротил, 4-гидроксибутил и подобные группы.

Другой замещенный алкил представляет собой C_1-C_4 алкилтио(C_1-C_4)алкил, который представляет линейную или разветвленную C_1-C_4 алкильную группу, к которой присоединена C_1-C_4 алкилтиогруппа. Примеры C_1-C_4 алкилтио(C_1-C_4)алкильных групп включают метилтиометил, этилтиометил, пропилтиопротил, втор-бутилтиометил и подобные группы.

Циклоалкил может факультативно быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, галоген(C_1-C_4)алкила, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкоксила, карбоксии, C_1-C_4 алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C_1-C_4)алкилкарбамоила, амино, C_1-C_4 алкиламино, ди(C_1-C_4)алкиламино или группы, имеющей структуру $-(CH_2)_a-R<7>$, где a равен 1, 2, 3 или 4 и $R<7>$ представляет собой гидроксии, C_1-C_4 алкокси, карбоксии, C_1-C_4 алкоксикарбонил, амино, карбамоил, C_1-C_4 алкиламино или ди(C_1-C_4)алкиламино. Примеры замещенных циклоалкильных групп включают 3-метилциклопентил, 4-этоксциклогексил, 5-карбоксиициклогептил, 6-хлорциклогексил ил подобные группы.

Двойные связи в принципе могут иметь E- или Z-конфигурацию. Соединения согласно настоящему изобретению, следовательно, могут существовать в виде изомерных смесей или отдельных изомеров. Если не указано, подразумевают обе изомерные формы. Если соединение согласно настоящему изобре-

тению содержит один хиральный центр, соединение может быть представлено в виде отдельного изомера (R или S) или в виде смеси изомеров, например рацемической смеси. Если соединение согласно настоящему изобретению содержит более одного хирального центра, соединение может быть представлено в виде энантиомерного чистого диастереомера или в виде смеси диастереомеров.

В конкретном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере двух изотиоцианатных соединений, предпочтительно указанные по меньшей мере два изотиоцианатных соединения имеют по меньшей мере две различные степени окисления атома серы и/или по меньшей мере различную длину углеродной цепи фрагмента -A-B-C-, предпочтительно содержащуюся между C₃ и C₉.

Предпочтительно согласно настоящему изобретению предложено применение композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из соединений общей формулы I (как определено выше)

где Z представляет собой изотиоцианат (-N=C=S);

X, Y представляют собой независимо друг от друга O;

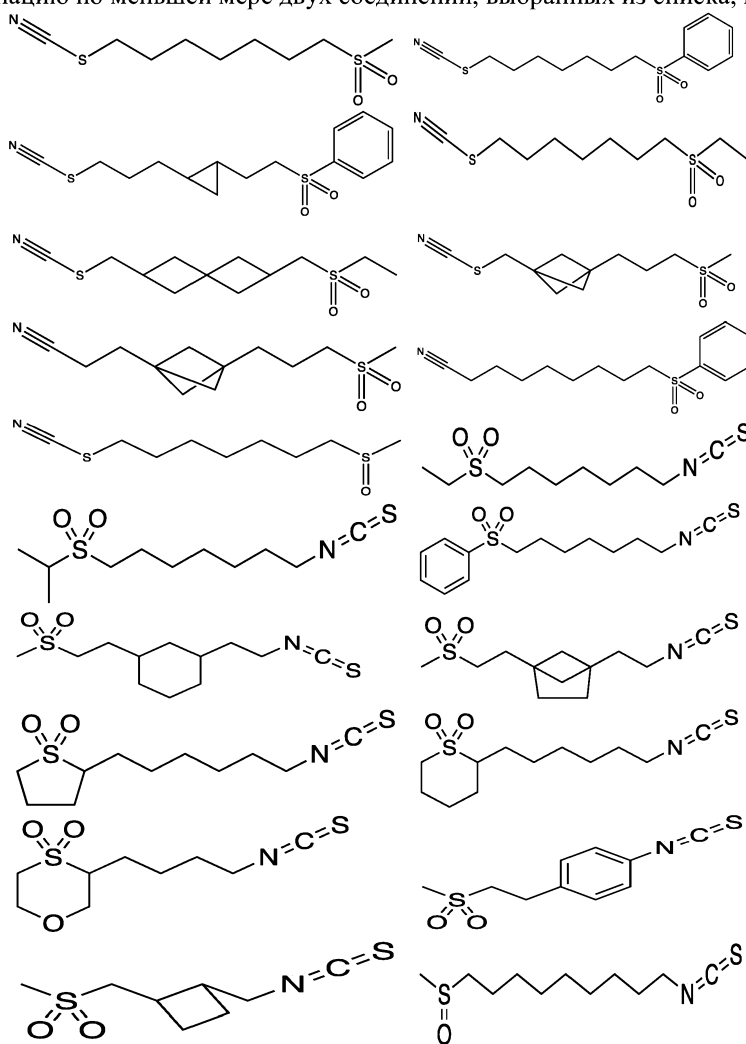
R₁, R₂ представляют собой независимо друг от друга H, насыщенный линейный или циклический (C₁-C₆)алкил;

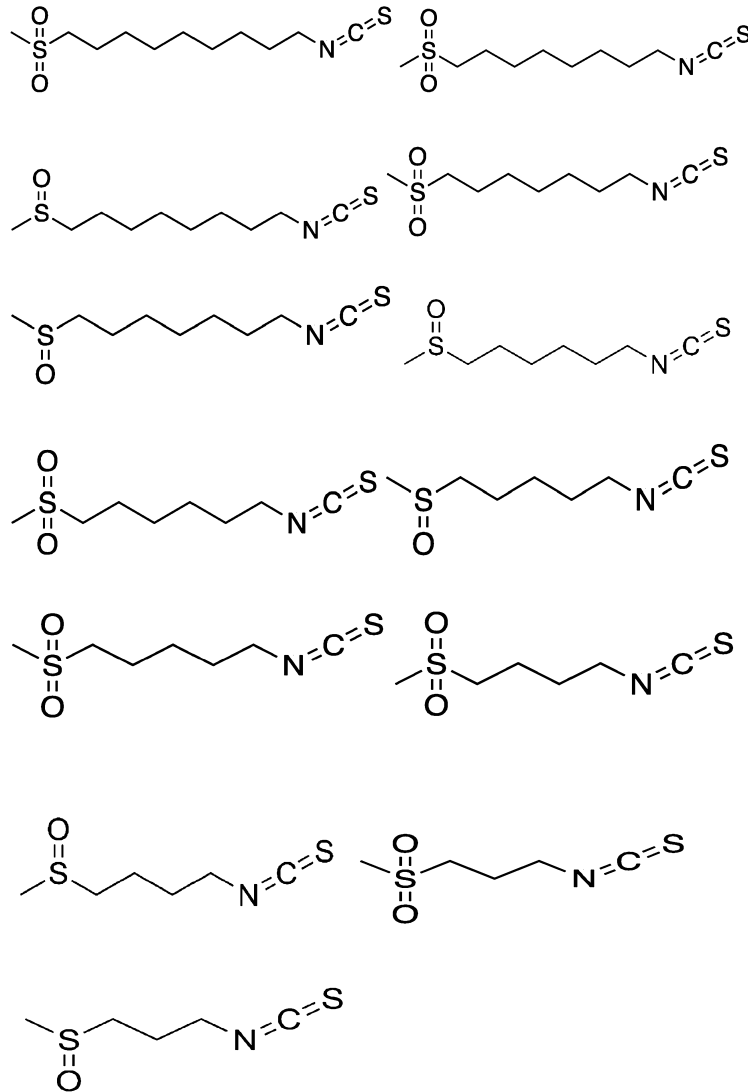
A, C представляют собой независимо друг от друга ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный или циклический (C₁-C₈)алкил, при условии, что по меньшей мере один из A или C отличается от ковалентной связи;

B представляет собой ковалентную связь,

где длина углеродной цепи фрагмента -A-B-C- составляет от C₃ до C₉, для предотвращения или лечения грибковых патогенов растений.

Более предпочтительно согласно настоящему изобретению предложено применение композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из списка, включающего





где по меньшей мере два соединения в комбинации содержат
 1) по меньшей мере одну группу Z, представляющую собой изотиоцианат; и/или
 2) по меньшей мере две различные степени окисления атома серы; и/или
 3) по меньшей мере различную длину углеродной цепи фрагмента -A-B-C-, где длина углеродной цепи фрагмента -A-B-C- составляет от C₃ до C₉,
 для предотвращения или лечения грибковых патогенов растений.

Предпочтительно по меньшей мере два соединения в комбинации для предотвращения или лечения грибковых патогенов растений выбраны из группы, состоящей из

8MSOH/8MSOOH; 8ASOH/8ASOOH; 8ESOH/8ESOOH; 8CSOH/3MSOOH;
 8CSOH/7MSOH; 8CSOH/3MSOH; 8MSOOH/6MSOH; 8MSOH/3MSOOH;
 8MSOH/7MSOH; 8MSOH/6MSOH; 8CSOH/8MSOH; 8CSOH/3MSOOH;
 8MSOH/9MSOOH; 8CSOH/7MSOH; 8ESOH/7MSOH; 8ESOH/3MSOH;
 8MSOOH/7MSOH; 8MSOOH/9MSOH; 8MSOOH/6MSOH; 8CSOH/7MSOH;
 8MSOOH/3MSOH; 8MSOOH/8MSOON или 8MSOOH/3MSOON.

Еще более предпочтительно по меньшей мере два соединения в комбинации для предотвращения или лечения грибковых патогенов растений представляют собой смесь 7-метилсульфонилгептилизоотиоцианата и (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ена или смесь 8-метилсульфонилноктилизотиоцианата и 8-метилсульфинилноктиоизотиоцианата.

Идентифицированные соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают несколько преимуществ, они проявляют фунгитоксическое и/или фунгистатическое действие по отношению к грибковым патогенам окружающей среды, растений, хранилищ, и медицинским грибковым патогенам.

При этом идентифицированные соединения согласно настоящему изобретению не проявляют фитотоксичности, являются стабильными относительно воздействия света и легко могут быть нанесены на растения.

Композиция, применяемая согласно настоящему изобретению, показала продление срока хранения минимум на одну неделю для фруктов, овощей и срезанных цветов, инфицированных грибковыми патогенами в складских помещениях. Применяемые соединения (т.е. смесь) показали отсутствие токсичности для насекомых и человека. Композиция согласно настоящему изобретению легко применима с особым воздействием на созревание скоропортящихся пищевых продуктов и не требует дополнительных затрат на установку. Композиция согласно настоящему изобретению может заинтересовать компании, занимающиеся хранением (т.е. снижение расходов на упаковку), лесной промышленностью, садоводов и фермеров.

Так, композиция согласно настоящему изобретению применима в качестве фунгитоксического и/или фунгистатического агента для растений. Композиция согласно настоящему изобретению, применяемая в качестве фунгицида, показала высокую эффективность при обработке различных растений или семейств растений (хозяев). На самом деле композицию согласно настоящему изобретению можно применять для обработки более 1400 видов агрономически важных культур или растений, включая порядки пасленоцветные, розоцветные, виноградоцветные, злакоцветные и т.д.

Композицию согласно настоящему изобретению можно применять на любой части растения в течение любой части его жизненного цикла, включая без ограничения семена, проростки, клетки растений, растения или цветы.

Согласно настоящему изобретению можно обрабатывать все растения и части растений. Под "растением" понимают все растения и популяции растений, такие как желательные и нежелательные дикие растения, культивары и сорта растений (защищенные или незащищенные правами на сорт растений или правами растениеводов). Культивары и сорта растений могут представлять собой растения, полученные традиционными способами размножения и выведения, которые могут дополняться или сопровождаться одним или более биотехнологическими способами, таким как применение двойных гаплоидов, слияние протопластов, случайный и направленный мутагенез, молекулярные или генетические маркеры, или способами биоинженерии и генной инженерии. Под частями понимают все надземные и подземные части и органы растений, такие как побег, лист, цветок и корень, в качестве примеров можно привести листья, иголки, стебли, ветви, цветы, плодовые тела, плоды и семена, а также корни, клубнелуковицы и корневища. Культуры и вегетативный и генеративный материал для размножения, например, черенки, клубнелуковицы, корневища, усы и семена, также относятся к частям растений.

Среди растений, которые можно защищать при помощи композиции согласно настоящему изобретению, можно отметить главные полевые культуры, такие как кукуруза, соя, хлопчатник, масличные культуры рода капуста, такие как рапс (например, канола), репа, горчица и капуста абиссинская, рис, пшеница, сахарная свекла, сахарный тростник, овес, рожь, ячмень, просо, тритикале, лен, виноград и различные фрукты и овощи различных ботанических таксонов, таких как различные виды розовых (например, семечковые фрукты, такие как яблоки и груши, а также косточковые фрукты, такие как абрикосы, вишни, миндаль и персики, ягоды, такие как клубника), смородиновых, ореховых, березовых, сумаровых, буковых, тутовых, маслиновых, актинидиевых, лавровых, банановых (например, банановые деревья и посадки), мареновых (например, кофе), чайных, стеркулиевых, рутовых (например, лимоны, апельсины и грейпфрут), пасленовых (например, томаты, картофель, перец, баклажан), лилейных, сложноцветных (например, салат-латук, артишок и цикорий, включая корневой цикорий, эндивий или обычный цикорий), зонтичных (например, морковь, петрушка, черешковый сельдерей и корневой сельдерей), тыквенных (например, огурец, включая корнишон, кабачок, арбуз, тыквы и дыни), луковых (например, лук репчатый и лук-порей), крестоцветных (например, белокочанная капуста, краснокочанная капуста, брокколи, цветная капуста, брюссельская капуста, пак-чой, кольраби, редис, хрен, кресс-салат, китайская капуста), бобовых (например, арахис, горох и бобы - такие как вьющаяся фасоль и кормовые бобы), маревых (например, мангольд, листовая свекла, шпинат, свекла), мальвовых (например, окра), спаржевых (например, спаржа), садовые и лесные культуры, декоративные растения и цветы, включая срезанные цветы, травы, включая поля для гольфа, газон, а также генетически модифицированные гомологи указанных культур.

Например, композицию согласно настоящему изобретению можно применять для контроля распространенных грибковых заболеваний, таких как настоящая мучнистая роса, ржавчина, ложная мучнистая роса и антракноз, полевых культур, плодовых деревьев и овощей.

Кроме того, композицию согласно настоящему изобретению можно применять для лечения стойких заболеваний, главным образом для контроля настоящей мучнистой росы пшеницы, пирикулярноза риса, головни риса, настоящей мучнистой росы дыни, настоящей мучнистой росы томатов, ржавчины яблок, антракноза арбуза и настоящей мучнистой росы цветов. Кроме того, композиция показала очень хорошее контролирующее действие против ложной мучнистой росы огурца, ложной мучнистой росы винограда, парши, сибирской язвы и пятнистого опадения листьев.

В конкретном варианте реализации настоящего изобретения композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения или предотвращения заболеваний деревьев, вызванных грибковыми патогенами, например панамской болезни бананов, пепельного верхушечного усыхания.

Кроме того, композицию согласно настоящему изобретению можно применять прямо на поле на

культурах растений, но также *in vitro*, например, для внедрения в растительные культуры.

Неожиданно композиция согласно настоящему изобретению, применяемая в качестве фунгицида, показала крайне высокую активность против по меньшей мере 43 грибковых патогенов (см. список ниже) из 4 различных типов, 8 различных классов и 14 различных порядков.

Вид	Тип	Класс	Порядок
<i>Rhizoctonia solani</i>	Базидиомицеты	Агарикомицеты	Кантарелловые
<i>Thamnidium elegans</i>	Зигомицеты	Зигомицеты	Мукоровые
<i>Phytophthora cactorum</i>	Оомицеты	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Phytophthora syringae</i>	Оомицеты	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Phytophthora infestans</i>	Оомицеты	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Phytophthora agathidicida strain 18407</i>	Оомицеты	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Phythium sp.</i>	Оомицеты	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Plasmopara viticola</i>	Оомицеты	Оомицеты	Пероноспоровые
<i>Aspergillus versicolor</i>	Аскомицеты	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Aspergillus pseudoglaucus</i>	Аскомицеты	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Aspergillus sp.</i>	Аскомицеты	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Penicillium vulpinum</i>	Аскомицеты	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Penicillium wortmannii</i>	Аскомицеты	Эуроциомицеты	Эуроциевые
<i>Trichophyton rubrum</i>	Аскомицеты	Эуроциомицеты	Онигеновые
<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	Аскомицеты	Дотидеомицеты	Ботриосферальные
<i>Guignardia bidwellii</i>	Аскомицеты	Дотидеомицеты	Ботриосферальные

<i>Alternaria radicina</i>	Аскомицеты	Дотидеомицеты	Плеоспоровые
<i>Phoma exigua</i>	Аскомицеты	Дотидеомицеты	Плеоспоровые
<i>Phoma betae</i>	Аскомицеты	Дотидеомицеты	Плеоспоровые
<i>Helminthosporium solani</i>	Аскомицеты	Дотидеомицеты	Плеоспоровые
<i>Cladosporium langeronii</i>	Аскомицеты	Дотидеомицеты	Капнодиальные
<i>Cladosporium haloterans</i>	Ascomycota	Дотидеомицеты	Капнодиальные
<i>Cladosporium sp.</i>	Аскомицеты	Дотидеомицеты	Капнодиальные
<i>Fusarium verticillioides</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Fusarium gramineum</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Fusarium equiseti</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Fusarium culmorum</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Fusarium avenaceum</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Acremonium sp.</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гипокрейные
<i>Pyricularia oryzae</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Магнапортовые
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Микроасковые
<i>Scopulariopsis fusca</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Микроасковые
<i>Colletotrichum acutatum</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гломерелловые
<i>Colletotrichum coccodes</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гломерелловые
<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гломерелловые
<i>Plectosphaerella cucumerina</i>	Аскомицеты	Сордариомицеты	Гломерелловые
<i>Monilinia laxa</i>	Аскомицеты	Леоциомицеты	Гелоциевые
<i>Botrytis cinerea</i>	Аскомицеты	Леоциомицеты	Гелоциевые
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	Аскомицеты	Леоциомицеты	Гелоциевые
<i>Gloeosporium album</i>	Аскомицеты	Леоциомицеты	Гелоциевые
<i>Hymenoscyphus fraxineus</i>	Аскомицеты	Леоциомицеты	Гелоциевые
<i>Geotrichum candidum</i>	Аскомицеты	Сахаромицеты	Сахаромицетовые
<i>Pichia fermentans</i>	Аскомицеты	Сахаромицеты	Сахаромицетовые

В частности, композиция согласно настоящему изобретению показала эффективность против грибковых патогенов растений, выбранных из типов, включающих базидиомицеты, зигомицеты, оомицеты или аскомицеты.

Например, композиция согласно настоящему изобретению показала особую эффективность по отношению к грибковым патогенам растений *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum graminicola*, *Fusarium oxysporum*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Verticillium dahlia*, *Mycosphaerella graminicola* и *Sphacelotheca reliana*.

В другом варианте реализации композицию согласно настоящему изобретению (согласно общей формуле I, как определено выше) можно применять в качестве антимикотического средства в пище или напитке. Настоящее изобретение также относится к пище, напитку и агенту гигиены полости рта, содержащим вышеуказанный антигрибковый агент.

В частности, антигрибковый или антимикотический агент согласно настоящему изобретению можно вводить в пищевые продукты или напитки для предохранения порчи пищи грибом или заражения патогенами.

В конкретном варианте реализации композицию согласно настоящему изобретению могут выгодно применять продавцы продуктов питания для продления срока хранения фруктов и овощей благодаря предотвращению развития грибковых патогенов растений. Например, композиции согласно настоящему изобретению могут продлевать срок хранения овощей, ягод, фруктов или срезанных цветов по меньшей мере на одну неделю.

Предпочтительно вводимое количество находится в диапазоне от 0,01 до 100 м.д. от массы пищи, более предпочтительно от 1 до 50 м.д.

Примеры пищи и напитков, с которыми можно смешивать антигрибковый агент согласно настоя-

щему изобретению, включают рыбные продукты, рыбные сосиски, ветчину, сосиски и ветчину из мяса рыбы, продукты из сурими, высушенные продукты из рыбы и моллюсков, копченые продукты, соленую рыбу, креветки, полутвердые морепродукты, такие как маринованная икра трески и подобные продукты; продукты из мяса домашнего скота, такие как ветчина, сосиски, бекон и рубленые мясные продукты; готовую пищу, такую как салаты, гамбургеры, пельмени, вареные бобы, китайская капуста, огурцы, маринованные овощи, такие как кимчи, сладкий картофель, японский омлет и корни лотоса с розмарином; жидкие заправки, такие как сладкий соус и суп; приправы, такие как мисо и соевый соус; лапша, такая как сырая или вареная пшеничная лапша, удон, макароны, различные напитки, такие как фруктовые соки, газированные напитки, чай, молочные напитки, напитки молочнокислого брожения, кофе, какао, соевое молоко и подобные напитки; фрукты и овощи, сухое молоко, сквашенное молоко, масло, сыр, мороженое, молочные продукты, такие как сливки, карамель, конфеты, жевательная резинка, джемы, маргарин и подобные продукты.

В предпочтительном варианте реализации антимикотическая композиция согласно настоящему изобретению содержит комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из группы, состоящей из

8MSOH/8MSOON; 8ASOH/8ASOON;
 8ESOH/8ESOON; 8CSOH/3MSOON; 8CSOH/7MSOH; 8CSOH/3MSOH;
 8MSOON/6MSOH; 8MSOH/3MSOON; 8MSOH/7MSOH; 8MSOH/6MSOH;
 8CSOH/8MSOH; 8CSOH/3MSOON; 8MSOH/9MSOON; 8CSOH/7MSOH;
 8ESOH/7MSOH; 8ESOH/3MSOH; 8MSOON/7MSOH; 8MSOON/9MSOH;
 8MSOON/6MSOH; 8CSOH/7MSOH; 8MSOON/3MSOH; 8MSOON/8MSOON или
 8MSOON/3MSOON.

Еще более предпочтительно антимикотическая композиция согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере два соединения в комбинации, которые представляют собой смесь 7-метилсульфонилгептилизотиоцианата и (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ена или смесь 8-метилсульфонилноктилизотиоцианата и 8-метилсульфинилноктиозотиоцианата.

В другом варианте реализации композицию согласно настоящему изобретению (согласно общей формуле I, как определено выше) можно применять в качестве дезинфицирующего средства для гигиены полости рта или в санитарных изделиях.

Предпочтительно изделия для гигиены полости рта выбрано из средства для чистки зубов, леденца, жидкого или порошкообразного ополаскивателя для полости рта, раствора для нанесения покрытия, агента для предотвращения галитоза и жевательной резинки.

Дозированная форма агента для гигиены полости рта, с которым смешивают антимикотический агент согласно настоящему изобретению, может быть любой из следующих: жидкий препарат, твердый препарат и полутвердый агент; и может представлять собой средство для чистки зубов, леденец, жидкий или порошкообразный ополаскиватель для полости рта, раствор для нанесения покрытия, агент для предотвращения галитоза, жевательную резинку и подобные средства.

Кроме того, дезинфицирующее средство согласно настоящему изобретению можно применять в различных продуктах, так называемых антигрибковых товарах(ах), таких как кухонные принадлежности, такие как разделочные доски, приспособления для мытья, такие как зубные щетки, канцтовары, такие как пишущие инструменты, ластик и бумага для заметок, одежда, такая как белье, предметы автомобильного интерьера, такие как ручки и сиденья, домашние применения, такие как пишущие машинки и холодильники, материалы для декора интерьера, такие как маты татами и обои. Т.е. антимикотический агент замешивают в сырье на стадии производства вышеуказанной утвари и перемешивают или при добавлении вспомогательного вещества, такого как поверхностно-активное вещество, при необходимости с растворителем наносят на поверхность продукта путем нанесения или распыляют в виде спрея. Жидкий состав или состав спрея можно аналогичным образом наносить на санитарные отсеки, сидения туалета, дезинфицирующие средства для ванн и агенты против плесени. Кроме того, их можно применять в качестве санитарных изделий, таких как дезинфицирующий очиститель или влажные салфетки, путем пропитки агентом в виде жидкого состава впитывающей влагу поверхности, такой как бумага или ткань.

В предпочтительном варианте реализации дезинфицирующая композиция согласно настоящему изобретению содержит комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из группы, состоящей из

8MSOH/8MSOON; 8ASOH/8ASOON;
 8ESOH/8ESOON; 8CSOH/3MSOON; 8CSOH/7MSOH; 8CSOH/3MSOH;

8MSOON/6MSOH; 8MSOH/3MSOON; 8MSOH/7MSOH; 8MSOH/6MSOH;
 8CSOH/8MSOH; 8CSOH/3MSOON; 8MSOH/9MSOON; 8CSOH/7MSOH;
 8ESOH/7MSOH; 8ESOH/3MSOH; 8MSOON/7MSOH; 8MSOON/9MSOH;
 8MSOON/6MSOH; 8CSOH/7MSOH; 8MSOON/3MSOH; 8MSOON/8MSOON или
 8MSOON/3MSOON.

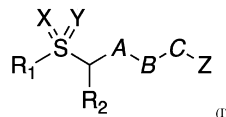
Еще более предпочтительно дезинфицирующая композиция согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере два соединения в комбинации, которые представляют собой смесь 7-метилсульфонилгептила и (Е)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2 или смесь 8-метилсульфонилноктилизотиоцианата и 8-метилсульфинилноктиозотиоцианата.

Выгодно, что композицию согласно настоящему изобретению можно также применять для лечения или предотвращения микробной инфекции, выбранной из списка, состоящего из бактериальной, грибковой, дрожжевой и/или вирусной инфекции.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения бактериальная инфекция включает грамположительную или грамотрицательную инфекцию.

В частности, бактериальная или дрожжевая инфекция представляет собой инфекцию *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *S. aureus*, *S. epidermis*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *B. subtilis*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Candida spp.*, *Aporhysomyces spp.*, *Aspergillus*, *Mucor spp.*, *Porphyomonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythensis* или *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из соединений общей формулы I



где Z представляет собой нитрил (-CN), тиоцианат (-SCN) или изотиоцианат (-N=C=S);

X, Y представляют собой независимо друг от друга неподделенную пару или O при условии, что по меньшей мере один из двух X или Y представляет собой O;

R₁, R₂ представляют собой независимо друг от друга H, насыщенный линейный, циклический или разветвленный (C₁-C₆)алкил;

A, C представляют собой независимо друг от друга ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил, C₆-арил;

B представляет собой ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил, C₆-арил;

при условии, что по меньшей мере один из A, B или C отличается от ковалентной связи, и характеризуется тем, что по меньшей мере два соединения в комбинации содержат

1) по меньшей мере одну группу Z, представляющую собой изотиоцианат; и/или

2) по меньшей мере две различных степени окисления атома серы; и/или,

3) по меньшей мере различную длину углеродной цепи фрагмента -A-B-C-,

для применения в способе предотвращения или лечения микозов у человека или животного.

Предпочтительно композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно применять для приготовления лекарственного средства, подходящего для терапевтического или профилактического лечения грибковых заболеваний человека или животных, таких как, например, микозы, хитридиевые инфекции (Bd; Bs), дерматозы, трихофитные заболевания и кандидозы, или заболевания, вызванные *Aspergillus spp.*, например *Aspergillus fumigatus*.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения микоз вызван инфекциями *Candida albicans* или *Trichophyton rubrum*.

В частности, антигрибковый агент согласно настоящему изобретению обладает превосходным антимикробным действием в отношении *Candida albicans*, который считается одним из дрожжей, вызывающих стоматит, связанный с использованием зубных протезов, поэтому при его смешивании с агентом для гигиены полости рта традиционным способом легко можно предотвращать и лечить инфекцию, вызываемую *Candida*.

Кроме того, антигрибковый агент согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими антимикробными агентами, такими как алкоголь, ингредиенты пряностей, такие как шалфей и розмарин, органические кислоты, такие как лимонная кислота, молочная кислота, уксусная кислота и подобные соединения.

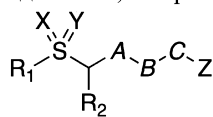
В предпочтительном варианте реализации антигрибковый агент согласно настоящему изобретению для предотвращения или лечения микоза у человека или животного содержит по меньшей мере два со-

единения, выбранных из группы, состоящей из

8MSOH/8MSOON; 8ASOH/8ASOON; 8ESOH/8ESOON; 8CSOH/3MSOON;
 8CSOH/7MSOH; 8CSOH/3MSOH; 8MSOON/6MSOH; 8MSOH/3MSOON;
 8MSOH/7MSOH; 8MSOH/6MSOH; 8CSOH/8MSOH; 8CSOH/3MSOON;
 8MSOH/9MSOON; 8CSOH/7MSOH; 8ESOH/7MSOH; 8ESOH/3MSOH;
 8MSOON/7MSOH; 8MSOON/9MSOH; 8MSOON/6MSOH; 8CSOH/7MSOH;
 8MSOON/3MSOH; 8MSOON/8MSOON или 8MSOON/3MSOON.

Более предпочтительно по меньшей мере два соединения в комбинации для применения в способе предотвращения или лечения микоза у человека или животного представляют собой смесь 7-метилсульфонилгептилизоотиоцианата и (E)-1-изоотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ена или смесь 8-метилсульфонилноктилизоотиоцианата и 8-метилсульфинилноктиоизоотиоцианата.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение фунгицидной композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из соединений общей формулы I



где Z представляет собой нитрил (-CN), тиоцианат (-SCN) или изоотиоцианат (-N=C=S);

X, Y представляют собой независимо друг от друга неподеленную пару или O, при условии, что по меньшей мере один из двух X или Y представляет собой O;

R₁, R₂ представляют собой независимо друг от друга H, насыщенный линейный, циклический или разветвленный (C₁-C₆)алкил;

A, C представляют собой независимо друг от друга ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил, C₆арил;

B представляет собой ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный, циклический, спироциклический, бициклический, полициклический или разветвленный (C₁-C₈)алкил, C₆арил, при условии, что по меньшей мере один из A, B или C отличается от ковалентной связи, и характеризуется тем, что по меньшей мере два соединения в комбинации содержат

- 1) по меньшей мере одну группу Z, представляющую собой изоотиоцианат; и/или
- 2) по меньшей мере две различных степени окисления атома серы; и/или
- 3) по меньшей мере различную длину углеродной цепи фрагмента -A-B-C-.

Предпочтительно фунгицидная композиция содержит комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из соединений общей формулы I, где

Z представляет собой изоотиоцианат (-N=C=S);

X, Y представляют собой независимо друг от друга O;

R₁, R₂ представляют собой независимо друг от друга H, насыщенный линейный или циклический (C₁-C₆)алкил;

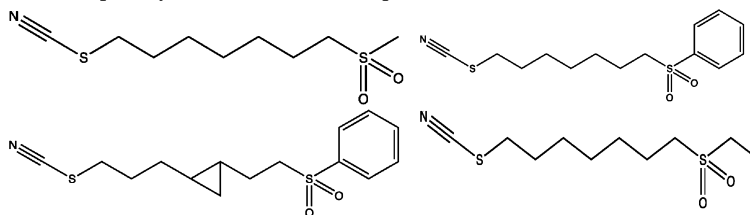
A, C представляют собой независимо друг от друга ковалентную связь, насыщенный или ненасыщенный линейный или циклический (C₁-C₈)алкил, при условии, что по меньшей мере один из A или C отличается от ковалентной связи;

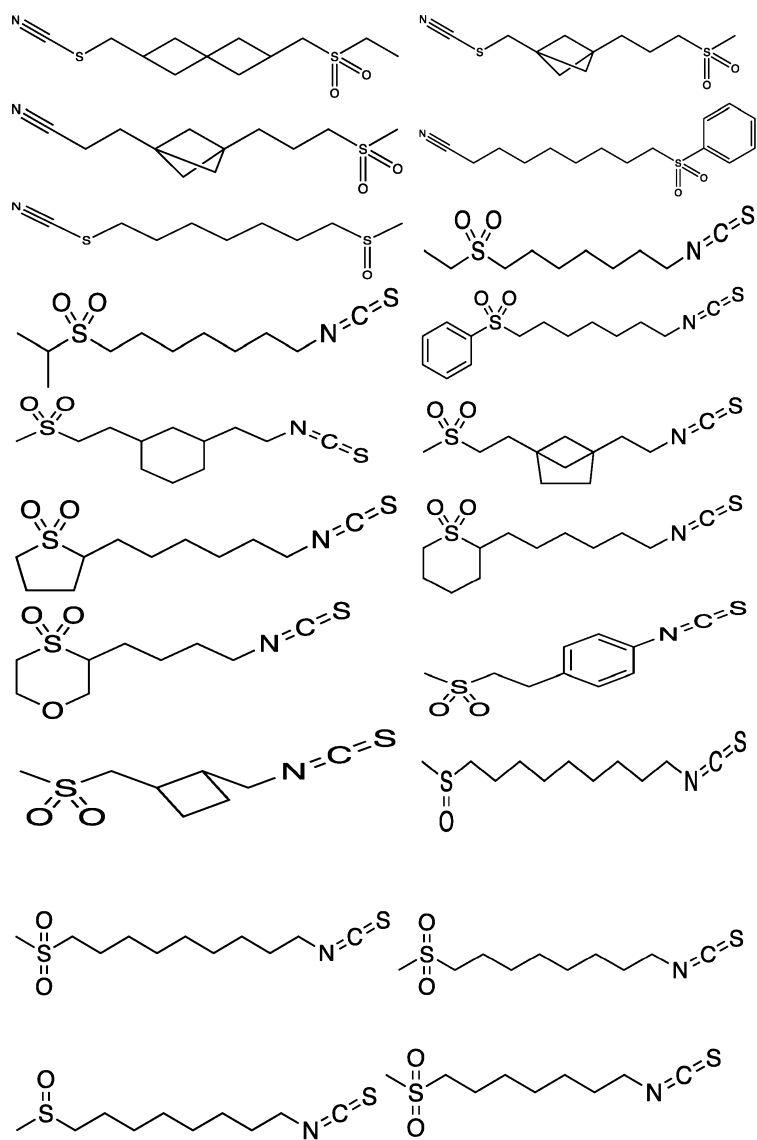
B представляет собой ковалентную связь,

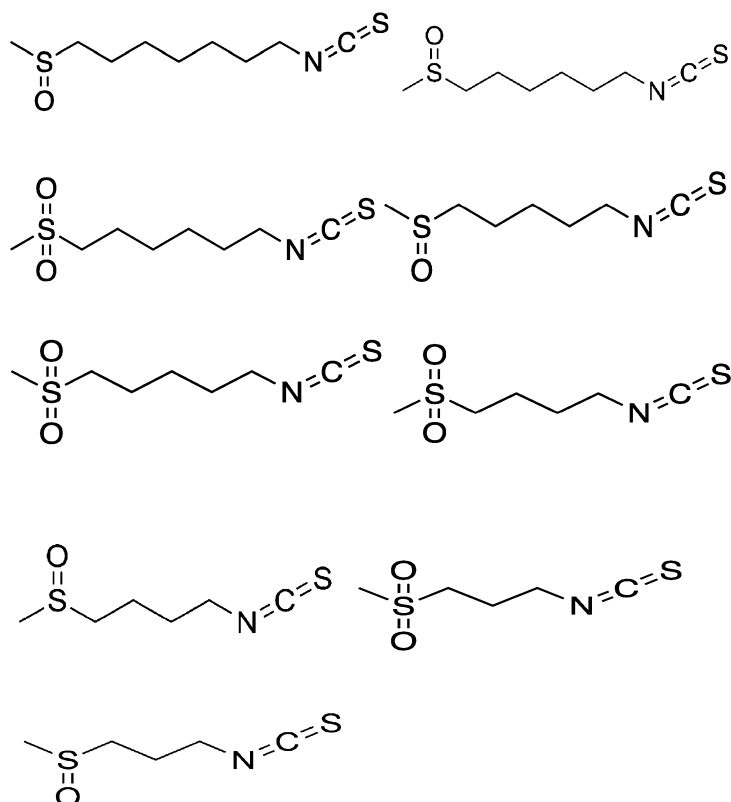
где длина углеродной цепи фрагмента -A-B-C- составляет от C₃ до C₉.

В конкретном варианте реализации фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению содержит комбинацию по меньшей мере двух изоотиоцианатных соединений, предпочтительно указанные по меньшей мере два изоотиоцианатных соединения имеют по меньшей мере две различные степени окисления атома серы и/или по меньшей мере различную длину углеродной цепи фрагмента -A-B-C-, предпочтительно составляющую от C₃ до C₉.

Более предпочтительно фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению содержит комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из списка, включающего







где по меньшей мере два соединения в комбинации содержат

- 1) по меньшей мере одну группу Z, представляющую изотиоцианат; и/или
- 2) по меньшей мере две различные степени окисления атома серы; и/или
- 3) по меньшей мере различную длину углеродной цепи фрагмента -A-B-C-, где длина углеродной цепи фрагмента -A-B-C- составляет от C₃ до C₉.

Предпочтительно по меньшей мере два соединения в комбинации фунгицидной композиции согласно настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из

8MSOH/8MSOON; 8ASOH/8ASOON; 8ESOH/8ESOON; 8CSOH/3MSOON;
 8CSOH/7MSOH; 8CSOH/3MSOH; 8MSOON/6MSOH; 8MSOH/3MSOON;
 8MSOH/7MSOH; 8MSOH/6MSOH; 8CSOH/8MSOH; 8CSOH/3MSOON;
 8MSOH/9MSOON; 8CSOH/7MSOH; 8ESOH/7MSOH; 8ESOH/3MSOH;
 8MSOON/7MSOH; 8MSOON/9MSOH; 8MSOON/6MSOH; 8CSOH/7MSOH;
 8MSOON/3MSOH; 8MSOON/8MSOON или 8MSOON/3MSOON.

Еще более предпочтительно по меньшей мере два соединения в комбинации фунгицидной композиции представляют собой смесь 7-метилсульфонилгептилизоотиоцианата и (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ена или смесь 8-метилсульфилоктилизоотиоцианата и 8-метилсульфилоктиоизотиоцианата.

В частности, фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению показала эффективность против грибковых патогенов растений, выбранных из типов, включающих базидиомицеты, зигомицеты, оомицеты или аскомицеты.

Например, фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению показала особую эффективность по отношению к грибковым патогенам растений *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum graminicola*, *Fusarium oxysporum*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Verticillium dahlia*, *Mycosphaerella graminicola* и *Sphacelotheca reliana*.

В одном из вариантов настоящего изобретения фунгицидную композицию согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с приемлемыми носителями или разбавителями, например, в спрее.

Фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению часто будет представлять собой концентрированные составы, которые можно разбавлять водой или другой жидкостью для применения. В некоторых вариантах реализации фунгицидная композиция также может быть составлена в виде частиц или гранулированных составов, которые распыляют или наносят без дополнительной обработки.

Предпочтительно носители или разбавители для применения в настоящем изобретении являются фитологически приемлемыми.

В настоящем описании термин "фитологически приемлемый" состав относится к композициям, разбавителям, наполнителям и/или носителям, которые в целом подходят для применения на любой части растения в течение любой части его жизненного цикла, включая без ограничения семена, проростки, клетки растений, растения или цветы. Составы можно готовить согласно методикам, способам и формулам, обычным в области сельского хозяйства. Следуя идеям настоящего изобретения, специалист в области сельского хозяйства и/или химии легко сможет приготовить желаемые композиции. Чаще всего фунгицидную композицию согласно настоящему изобретению можно составлять так, чтобы хранить и/или применять в виде водных или неводных суспензии или эмульсий, приготовленных в чистом виде или из концентрированных составов композиций. Водорастворимые, суспендируемые или эмульгируемые в воде составы также можно превратить или составить в виде твердых веществ (например, смачиваемых порошков), которые можно затем разбавлять с образованием готового состава. В некоторых составах фунгицидные композиции согласно настоящему изобретению можно также обеспечивать в среде для выращивания, например в среде для выращивания *in vitro* растений или других типов клеток, в лабораторной среде для выращивания растений, в почве, или для распыления на семена, проростки, корни, стебли, черешки, листья, цветы или все растение.

Эти фитологически приемлемые составы получают известным образом, например, путем смешивания фунгицидной композиции согласно настоящему изобретению с наполнителями, т.е. жидкими растворителями, сжиженными газами под давлением и/или твердыми носителями, факультативно, с использованием поверхностно-активных веществ, т.е. эмульгаторов и/или диспергаторов и/или пенообразователей. Если в качестве наполнителя применяют воду, также возможно, например, применять органические растворители в качестве вспомогательных растворителей. По существу подходящие жидкие растворители включают ароматические соединения, такие как ксилол, толуол или алкилнафталины, хлорированные ароматические или хлорированные алифатические углеводороды, такие как хлорбензолы, хлорэтилены или метилхлорид, алифатические углеводороды, такие как циклогексан или парафины, например нефтяные фракции, спирты, такие как бутанол или гликоль, или их простые и сложные эфиры, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон или циклогексанон, сильнополярные растворители, такие как диметилформамид и диметилсульфоксид, а также воду. Сжиженные газообразные наполнители или носители понимают как жидкости, которые газообразны при комнатной температуре и атмосферном давлении, например пропелленты для аэрозолей, такие как бутан, пропан, азот и диоксид углерода. Подходящими твердыми носителями являются, например, измельченные природные минералы, такие как каолины, глины, тальк, мел, кварц, аттапульгит, монтмориллонит или диатомитовая земля, и измельченные синтетические минералы, такие как тонкодисперсные диоксид кремния, оксид алюминия и силикаты. Подходящими твердыми носителями для гранул являются, например, дробленые и фракционированные природные минералы, такие как кальцит, мрамор, пемза, сепиолит и доломит, или синтетические гранулы неорганических и органических порошков, таких как опилки, оболочка кокосового ореха, кукурузные початки и черешки табака. Подходящими эмульгаторами и/или пенообразователями являются, например, неионные и анионные эмульгаторы, такие как сложные эфиры полиоксидиэтилена и жирных кислот, простые эфиры полиоксидиэтилена и жирных спиртов, например, алкиларилполигликолевые простые эфиры, алкилсульфонаты, алкисульфаты, арилсульфонаты, а также гидролизаты белков. Подходящими диспергаторами являются: например, лигнин-сульфитные сточные воды или метилцеллюлоза.

Фунгицидную композицию согласно настоящему изобретению можно применять в различных формах, таких как аэрозольный диспенсер, суспензия в капсулах, концентрат для холодного аэрозольного орошения, распыляемый порошок, эмульгируемый концентрат, эмульсия типа масло-в-воде, капсулированные гранулы, мелкие гранулы, сыпучий концентрат для обработки семян, газ (под давлением), газ-выделяющий продукт, гранулы, концентрат для горячего аэрозольного орошения, макрогранулы, микрогранулы, диспергируемый в масле порошок, смешиваемый с маслом сыпучий концентрат, смешиваемая с маслом жидкость, паста, палочка для растений, порошок для сухой обработки семян, покрытые пестицидом семена, растворимый концентрат, растворимый порошок, раствор для обработки семян, концентрат суспензии (сыпучий концентрат), жидкость сверхнизкого объема (ULV), суспензия сверхнизкого объема (ULV), диспергируемые в воде гранулы или таблетки, диспергируемый в воде порошок для суспензионной обработки, водорастворимые гранулы или таблетки, водорастворимый порошок для обработки семян и смачиваемый порошок. Такие композиции включают не только композиции, готовые к нанесению на обрабатываемое растение или семя при помощи подходящего устройства, такого как распыляющее или опыливающее устройство, но также концентрированные коммерческие композиции, которые необходимо разбавлять перед нанесением на культуру.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения композицию можно специально наносить на фрукты и овощи в хранилищах при помощи ультразвукового аэрозольного распылителя. Ультразвуковой аэрозольный распылитель представляет собой устройство, использующее ультразвуковые волны для разбиения воды на маленькие капельки (<10 мкм) и распыления их в воздух в виде плотного холодного тумана (т.е. не полученного при кипении воды). Примеры ультразвуковых аэрозольных распылителей и систем описаны, в числе прочего, в следующих патентах США: патент США № 4042016; патент США № 4058253; патент США № 4118945; патент США № 4564375; патент США № 4667465;

патент США № 4702074; патент США № 4731990; патент США № 4731998; патент США № 4773846; патент США № 5454518; патент США № 6854661. Обычно ультразвуковой аэрозольный распылитель включает в целом цилиндрический корпус, имеющий аксиальный канал с выходом на передней поверхности корпуса; подвод газа и подвод жидкости, присоединенные к каналу; по меньшей мере часть передней поверхности имеет криволинейный выпуклый контур, передняя поверхность имеет плоский центральный кольцеобразный участок, окружающий выход канала; и резонатор, отстоящий и расположенный напротив выхода канала. Такие устройства широко применяют для контроля уровня влажности в теплицах, для доставки питательных веществ к растению в аэропонных культурах или для создания оптимальных уровней влажности в домах.

Авторы показали, что эту методику можно применять для нанесения продуктов, применяемых для продления свежести фруктов и овощей в хранилищах, например природных фунгицидов. Эта методика позволяет эффективно обрабатывать фрукты и овощи, недоступные для обработок, наносимых путем распыления или другого нанесения, из-за упаковки (т.е. на них трудно непосредственно распылять, поскольку фрукты и овощи хранятся, например, в контейнере, или поскольку распыление может повредить фрукты и овощи).

Интересно, что авторы провели испытание на эффективность на фруктах и овощах в хранилище объемом 30 м³ с использованием промышленных ультразвуковых увлажнителей MHS15 (<http://www.mainlandmart.com/humidify.html>), генерирующих 15 кг тумана в час, состоящего из капелек размером между 1-10 мкм, в среднем 5 микрон. Композицию согласно настоящему изобретению, представленную в виде порошка, добавляли в контейнер для воды в аэрозольном распылителе в дозировке 400-600 мкМ в зависимости от испытываемого вида растений. Порошок растворяли в воде и наносили на фрукты в форме холодного пара. Авторы подтвердили равное распределение продукта по всем обработанным культурам и легкий доступ к недостижимым ранее частям упаковки.

Фунгицидную композицию согласно настоящему изобретению также можно смешивать с одним или более инсектицидами, пестицидами, аттрактантами, стерилизаторами, бактерицидами, акарицидами, нематоцидами, другими фунгицидами, регуляторами роста, гербицидами, удобрениями, антидотами, химическими сигнальными веществами, агентами подавления запаха или другими соединениями в биологической активности. Полученные смеси обычно имеют расширенный спектр действия. Особенно выгодны смеси с другими фунгицидными соединениями.

Фунгицидная композиция согласно настоящему изобретению, содержащая смесь с бактерицидным соединением, также может быть особенно выгодна. Примеры подходящих бактерицидных компонентов смеси могут быть выбраны из следующих: бронопол, дихлорофен, нитрапирин, диметилдифитокарбамат никеля, касугамицин, октилинон, фуранкарбоновая кислота, окситетрациклин, пробеназон, стрептомицин, теклофалам, сульфат меди и другие препараты меди.

Доза фунгицидной композиции, обычно наносимой при обработке согласно настоящему изобретению, обычно и выгодно составляет от 10 до 800 г/га, предпочтительно от 50 до 300 г/га для применений при обработке на полях. Доза наносимой фунгицидной композиции обычно и выгодно составляет от 2 до 200 г на 100 кг семян, предпочтительно от 3 до 150 г на 100 кг семян, в случае обработки семян.

Понятно, что указанные дозы приведены как иллюстративные примеры способа обработки согласно настоящему изобретению. Специалист в данной области техники поймет, как приспособить применяемые дозы, в особенности в соответствии с природой обрабатываемого растения или культуры.

Глюкозинолаты представляют собой серу- и азотсодержащие вторичные метаболиты, содержащиеся в порядке каперсоцветные, который включает агрономически важное семейство капустные. Было описано приблизительно 200 глюкозинолатов. Все их можно подразделить на три основные группы исходя из их аминокислотных предшественников: алифатические, индольные и ароматические глюкозинолаты. Роль этих метаболитов в растениях понятна не до конца, однако было показано, что они вовлечены в защитные ответы против травоядных, некоторых грибковых (Schreiner and Koide, 1993) и бактериальных патогенов (Dufour et al., 2015). Глюкозинолаты не активны в интактной форме, но при повреждении тканей во время, например, нападения травоядного, они разрушаются под действием фермента мирозиназы с образованием трех основных биоактивных соединений: нитрилов, тиоцианатов и изотиоцианатов. Было показано, что все три активных соединения токсичны для большой группы патогенов растений (Lambrix et al., 2001). В этом исследовании авторы неожиданно открыли новую роль алифатических глюкозинолатов, конкретнее метилсульфонильных и метилсульфинильных линейных алкильных соединений (CH₃₈(O)₂(CH₂)_n), в токсичности для грибковых патогенов.

Для этой цели авторы отобрали мутантов *Arabidopsis thaliana* с изменением в композиции кутикулы и провели испытания на фунгитоксичность с использованием *Botrytis cinerea* - второго по агрономической важности грибкового патогена, для которого на настоящий момент отсутствует эффективная органическая обработка. Как показали результаты, следующие мутанты показали сильную устойчивость к *B. cinerea*: с мутациями десатуразы жирных кислот (*fad2*; *fad3-2 fad7-2 fad8*), цитохромов P450, принадлежащих к семейству CYP77/защитные на гребнях кутикулы (*cyp77 dcr*), ацилтрансферазы глицерин-3-фосфата/проницаемая кутикула 1 (*gpat6 rec1*) и с двойным нокаутом ацилтрансферазы глицерин-3-фосфата (*gpat4 gpat8*). Все отображенные мутанты показали сильную устойчивость к *B. cinerea* или только

на стадии котиледона (мутанты *fad*), или на обеих стадиях - проростков и взрослых (двойные мутанты *sup77 dcr*; *gpat6 pec1*; *gpat4 gpat8*). Для понимания, что приводит к устойчивости данных растений к грибкам, использовали различные подходы, например, молекулярную биологию, микроскопию и биохимию. Испытание на известные в настоящее время механизмы, вовлеченные в устойчивость к *V. cinerea*, т.е. гормональные изменения, более высокие концентрации АФК и модификация поверхности, не может полностью объяснить устойчивость к *V. cinerea*. Это привело авторов к применению подхода поверхностного метаболизма для идентификации потенциальных антигрибковых соединений на поверхности растения. При помощи данной методики авторы смогли идентифицировать 2 соединения, весьма обильные на поверхности при различных мутациях кутикулы: 7-метилсульфонилгептилглюкозинолат (на котиледонах мутантов *fad2*), насколько известно авторами, ранее не идентифицированный на растениях арабидопсиса, и 8-метилсульфонилоктилглюкозинолат (на котиледонах мутантов *fad3-2 fad7-2 fad8* и листьях мутантов *gpat6 pec1*). Тщательное рассмотрение общей структуры первого из идентифицированных соединений привело авторов к идентификации 2 основных групп алифатических глюкозинолатов и их смесей, сильно вовлеченных в устойчивость к грибкам.

Специалист в данной области поймет, что описанное изобретение подвержено вариантами и модификациям, помимо конкретно описанных. Следует понимать, что изобретение включает все такие варианты и модификации, не выходящие за рамки сущности или существенно важных характеристик изобретения. Изобретение также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, указанные или упомянутые в настоящем описании, отдельно или совместно, и любые и все комбинации любых двух или более из указанных стадий или признаков. Настоящее описание считается во всех аспектах иллюстративным, а не ограничительным, объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, и все изменения, сделанные внутри значений и диапазонов эквивалентности, считаются входящими в указанный объем.

Вышеприведенное описание будет более понятно со ссылками на следующие примеры. Такие примеры представляют собой примеры способов практической реализации настоящего изобретения и не должны ограничивать объем изобретения.

Примеры

Материалы и методы.

Arabidopsis thaliana образец Columbia-0 (Col-0) применяли в качестве растения дикого типа (ДТ). Следующие аллели на фоне Col-0 были получены из центра биологических ресурсов арабидопсиса (*Arabidopsis Biological Resource Centre (ABRC)*): *fad2-1* (CS8041), *fad2-3* (SK18137), *fad2-1 fad6* и *fad2-3 fad6* были получены путем скрещивания отдельных мутантов в данной работе. Двойной мутант *gpat4 gpat8* был любезно предоставлен Frederic Beisson, семена *fad3-2 fad7-2 fad8* были получены от John Browse, двойные мутанты *sup77 dcr* и *gpat6pec1* были любезно предоставлены Dr. Christiane Nawrath. Перед посадкой семена стратифицировали в течение 2 дней при 40°C и затем выращивали при 21°C при освещении 100 мкЭ м⁻²·с⁻¹ с фотопериодами в зависимости от применения (эксперименты с проростками: 14 ч света, 10 ч темноты (длинный день); на почве для прорастания семян: 24 ч света, непрерывный день).

Проростки для экспериментов выращивали на твердой среде Мурасиге-Скуга половинной концентрации (0,5×MS, 2,15 г/л, pH 5,7; Duchefa Biochemie, Haarlem, The Netherlands), дополненной 0,5 г/л гидрата МЭС (Sigma, Buchs, Switzerland) и 0,7% растительного агара (Sigma, Buchs, Switzerland). После стратификации семена помещали на нейлоновую сетку (размер ячеек 200 мкм; номер продукта AN03444, Lanz-Anliker AG, Rohrbach, Switzerland) для обеспечения твердой опоры для равномерного прорастания и роста семян. Если не указано иное, все химические вещества были получены от Sigma-Aldrich.

Грибковый биологический тест *in vivo* с *V. cinerea*.

В данной работе использовали два штамма *V. cinerea*: BMM и B05.10, предоставленные Dr. Christiane Nawrath и Prof. Michael Hahn соответственно. Гриб выращивали на картофельно-декстрозном агаре (КДА) в течение 10 дней. Конидии отфильтровывали и разбавляли до 5×10⁵ спор/мл в картофельно-декстрозном бульоне (КДБ) крепостью 1/2. 2 мкл Полученной суспензии наносили на 7-дневные котиледоны арабидопсиса, выращенные в чашках Петри. Инфицированные проростки инкубировали в течение 48 ч в условиях длинного дня.

Грибковый биологический тест *in vitro*.

Метилсульфонил- и метилсульфинил-нитрил и тиоцианаты получали от SpiroChem (Basel, Switzerland), метилсульфонил- и метилсульфинил-изотиоцианаты - от SpiroChem и LKT LABS (Minnesota, United States of America). Все полученные соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО). Штаммы грибов, используемые в грибковом биологическом тесте *in vitro*, были получены из микотеки Agroscope (www.mycoscope.bcis.ch).

Чистые культуры различных видов грибковых патогенов растений инокулировали в среду КДА, дополненную побочными продуктами алифатических глюкозинолатов, предварительно растворенными в различных концентрациях (например, 10, 100, 250, 400, 550, 700, 850, 1100, 1400 мкМ) в КДБ, и помещенную в 24-луночные планшеты (VWR International, Dietikon, Switzerland). Контрольные образцы обрабатывали аналогично одним ДМСО. 2 мм Агаровую пробку (Dufour et al., 2015) с заранее выращенными

грибковыми культурами помещали в каждую лунку, для каждой концентрации выполняли 3 биологических повторения. Планшеты инкубировали в течение одной недели в фитотроне (80% относительная влажность, постоянная температура 23°C, при чередующихся циклах 16 ч день и 8 ч ночь). Рост мицелиев измеряли через 7 дней при помощи ImageJ (<http://imagej.net/Welcome>), EC₅₀ оценивали, как описано в Schneec et al., 2013.

Анализы метаболомики.

Для проведения данного эксперимента использовали ультравысокоэффективную жидкостную хроматографию - квадрупольную времяпролетную масс-спектрометрию (УЭЖХ/КВП-МС) на ультравысокоэффективном жидкостном хроматографе Acquity (УЭЖХ) и квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре Synapt G2 (КВП; Waters). УЭЖХ Acquity был снабжен этиленово-мостиковой гибридной (ВЕН) колонкой C₁₈ (50×2,1 мм, 1,7 мкм; Waters) с расходом 400 мкл/мин с поддерживаемой температурой 25°C. Использовали градиентное элюирование с подвижной фазой А 0,05% муравьиной кислоты в воде и подвижной фазой В 0,05% муравьиной кислоты в ацетонитриле: 0,0-7,0 мин 2-100% В, 7,0-9,0 мин 100% В, 9,0-11,0 мин 2% В. Объем ввода пробы составлял 2,5 мкл. КВП работал в режиме отрицательного электрораспыления с использованием режима MS^E (одновременная регистрация всего спектра и всех фрагментов ионов). Параметры масс-спектрометра были следующие: диапазон масс 85-1200 Да, время сканирования 0,2 с, температура источника 120°C, капиллярное напряжение -2,0 кВ, конусное напряжение -25 В, конус экстракции -4,5 В, поток и температура газа десольватации 800 л/ч и 400°C соответственно, поток газа через конус 20 л/ч, энергия столкновений 4 эВ (функция низкоэнергетической регистрации) и 10-35 эВ (функция высокоэнергетической регистрации), газ для соударений (аргон) 7×10⁻³ мбар. Раствор 400 нг/мл синтетического пептида лейцин-энкефалин в воде:ацетонитриле:муравьиной кислоте (50:50:0,1) подавали в масс-спектрометр непрерывно в качестве внутреннего стандарта для обеспечения точных измерений масс. Данные регистрировали при помощи Masslynx v.4.1 (Waters). Детектирование маркеров осуществляли при помощи Markerlynx XS (Waters) со следующими параметрами: начальное и конечное время удержания 0,0 и 9,0 мин, диапазон масс 85-1200 Да, окно масс 0,02 Да, окно времени удержания 0,06 мин, порог интенсивности 500 событий, автоматический расчет ширины пика и шума нулевой линии между пиками, применена функция устранения изотопов. Данные центрировали по среднему и масштабировали по Парето перед применением анализа основных компонентов. Интересующие маркеры ориентировочно идентифицировали на основании определения их молекулярной формулы и фрагментов, полученных при индуцированной столкновениями диссоциации.

Пример 1.

7-Метилсульфонилгептилглюкозинолат идентифицировали на поверхности мутанта десатуразы жирных кислот 2 (fad2-3) *Arabidopsis thaliana*, показавшего сильную устойчивость к некротрофному грибковому патогену *Botrytis cinerea* на стадии котиледона (см. чертеж). Подтверждение антигрибкового действия 7-метилсульфонилгептилизотиоцианата (7MSOОН, единственный коммерчески доступный побочный продукт 7-метилсульфонилгептилглюкозинолата) по отношению к *B. cinerea* и другим грибковым патогенам проводили *in vitro* путем прямого нанесения изотиоцианата на картофельно-декстрозный агар в различных дозировках. Полученные результаты не выявили фунгитоксического указанного соединения по отношению к *Botrytis cinerea* в диапазоне доз от 10 до 1500 мкМ. Более высокие дозы не применяли из-за возможного токсического действия данного соединения. Однако данные биологического теста на других грибковых патогенах позволили определить, что 7-метилсульфонилгептилизотиоцианат является фунгитоксичным для некоторых видов грибов, показанных в табл. 1.

Таблица 1
Антигрибковые свойства 7-метилсульфонилгептилизотиоцианата, выявленные в тесте на антигрибковое действие *in vitro*

#	Виды грибов	Организм хозяина	ED50 (мкМ)
1	<i>Septoria tritici</i>	Пшеница	350
2	<i>Colletotrichum dematium</i>	Различные виды растений	650
3	<i>Serpula lacrymans</i>	Древесина	150
4	<i>Hemenoscyphus fraxineus</i>	Ясень	770

Вывод. 7-Метилсульфонилгептилизотиоцианат показал узкий спектр фунгитоксического действия на несколько грибковых патогенов растений и оказался неактивным для широкого ряда грибковых патогенов растений, таких как *Botrytis cinerea* (серая плесень) или *Fusarium oxysporum*. Однако авторы неожиданно обнаружили, что комбинация побочных продуктов глюкозинолатов приводит к сильному фунгитоксическому действию на широкий ряд агрономически важных грибковых патогенов (43 вида, список видов см. в таблице выше).

Пример 2.

Изучение других природных побочных продуктов глюкозинолатов и их комбинаций привело авторов к идентификации смесей соединений с высокой антигрибковой эффективностью. Авторы применяли

эффективную дозу, оказывавшую количественное действие на 95% популяции (ED_{95}) в максимальной концентрации 1500 мкМ для изучения фунгитоксического действия изучаемых соединений. Авторы выбрали два наиболее широко распространенных грибковых патогена для проведения испытания на токсичность: *Botrytis cinerea* (патоген 1400 видов растений) и *Fusarium oxysporum* (патоген широкого ряда видов растений, например, томатов, бананов). Выбор таких грибковых патогенов был вызван отсутствием какой-либо эффективной органической обработки (менее 60% эффективности) на рынке, что создает нужду в идентификации новых эффективных продуктов, которые фермеры могут применять без риска для своего здоровья и для окружающей среды.

Вначале авторы испытывали отдельные молекулы 8-метилсульфонилоктил- (8MSOON) и 8-метилсульфинилоктил- (8MSOH) изотиоцианатов, которые не показали фунгитоксического действия на *Botrytis cinerea* и *Fusarium oxysporum*. Однако при объединении 8-метилсульфонилоктил- (8MSOON) и 8-метилсульфинилоктил- (8MSOH) изотиоцианатов они стали высокотоксичными для *B. cinerea* (1400 мкМ) и *F. oxysporum* (923,64 мкМ).

Неожиданно, испытания на токсичность 8-метиосульфонилоктилнитрила (8MSOON) и 8-метилсульфонилоктилизоотиоцианата (8MSOON) показали различное действие на два вида грибов. Комбинация нитрила и изотиоцианатов была токсична для *B. cinerea* в дозировке 850 мкМ (ниже чем комбинация двух изотиоцианатов). Однако эта комбинация оказывала умеренное действие на развитие *F. oxysporum*. Для этого грибкового патогена фунгитоксическое действие было получено для комбинации 8MSOON+8MSOH, с EC_{95} 923,64 мкМ.

Комбинация трех молекул (изотиоцианатов и нитрилов) не привела к увеличению фунгитоксического действия указанных молекул и оказалась на том же уровне, что и для одного соединения, с наиболее эффективной комбинацией из 2 молекул. Результаты для отдельных молекул и их комбинаций представлены в табл. 2.

Таблица 2

Фунгитоксическое действие различных побочных продуктов глюкозинолата (комбинации и отдельные молекулы) на *Botrytis cinerea* и *Fusarium oxysporum*

ED_{95}	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>F. oxysporum</i>
8MSOH	<1500	<1500
8MSOON	<1500	<1500
8MSOON	<1500	<1500
8MSOH+8MSOON	<1500	<1500
8MSOON+8MSOON	850	<1500
8MSOON+8MSOH	1400	923,64
8MSOON+8MSOON+8MSOH	850	1125,08

Вывод. Побочные продукты метилсульфонил- и метилсульфинилглюкозинолатов, применяемые отдельно, не показали фунгитоксического действия на наиболее распространенные грибковые патогены растений в испытанных концентрациях. Однако комбинации метилсульфонилизоотиоцианатов с метилсульфонилнитрилами, -тиоцианатами или метилсульфинилизоотиоцианатами может привести к фунгитоксическому действию.

Пример 3.

Проверка других алифатических изотиоцианатов привела авторов к испытанию комбинаций 6-метилсульфонилгексизотиоцианатов (6MSOON) с 6-метилсульфинилгексил (6MSOH), 4-метилсульфинилбутил (4MSOH), 8-метилсульфинилоктил (8MSOH) и 8-метилсульфонилоктил (8MSOON) изотиоцианатами на их фунгитоксическое действие на *Fusarium gramineum* (патоген ячменя и пшеницы) и *Phytophthora castorum* (патоген 200 видов растений).

Авторы обнаружили, что создание комбинации со слабоактивными соединениями может неожиданно привести к повышенному фунгитоксическому действию на большое число грибковых патогенов. Например, как 6MSOON, так и 6MSOH не являются фунгистатическими для *Fusarium gramineum* в дозировке 1500 мкМ. Однако при применении в смеси (комбинация 6MSOON и 6MSOH) они становятся сильно фунгитоксичными с эффективной дозировкой 116,8 мкМ, оказывающей количественное действие на 50% популяции (ED_{50}). Аналогичные эффекты наблюдались для других комбинаций для обоих видов грибов.

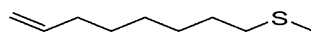
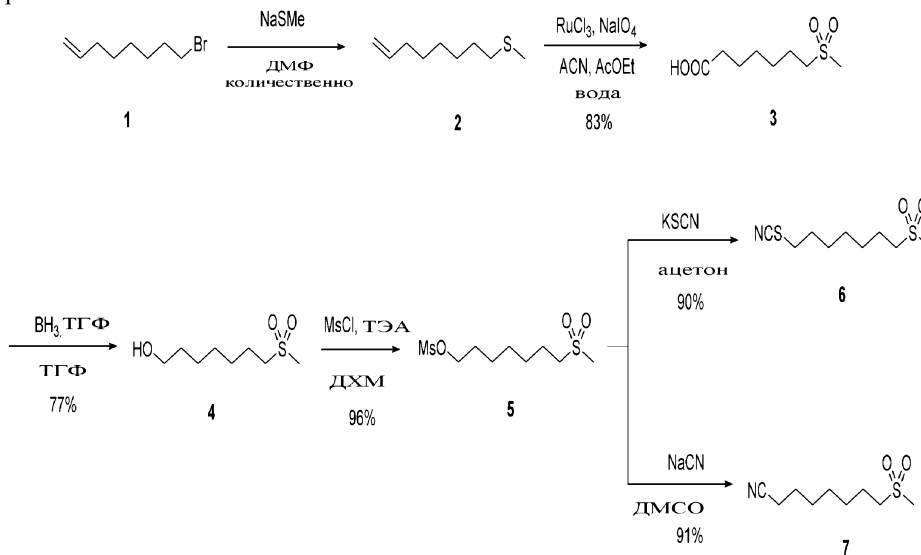
Таблица 3

Фунгитоксическое действие изотиоцианатов в различных комбинациях на *P. sacorum* и *F. gramineum*

ED50	<i>P. sacorum</i>	<i>F. gramineum</i>
6MSOON	<1500	<1500
6MSOH	667,27	<1500
4MSOH	<1500	628,38
8MSOON	628,38	463,882
6MSOON+6MSOH	207,17	116,84
6MSOON+4MSOH	10	10
6MSOON+8MSOON	192,9	144,27

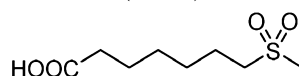
Вывод. Комбинация метилсульфонил- и метилсульфинилизотиоцианатов с различной длиной углеродных цепей показала сильные фунгитоксические свойства против широкого ряда грибковых патогенов. Результаты привели к разработке новых натуральных органических продуктов, которые можно применять в сельском хозяйстве, например, для предотвращения заражения патогенами. Разработка новых комбинаций продуктов особенно полезна для снижения применения химических пестицидов, а также их дозировок. Кроме того, благодаря высокой эффективности эти новые комбинации очень полезны для содействия развития биофермерства.

Пример 4. Химический синтез.



Метил(окт-7-ен-1-ил)сульфан (2). К суспензии тиометоксида натрия (3,23 г, 46,0 ммоль) в диметилформамиде (85 мл) добавляли раствор 8-бромокт-1-ена (8 г, 41,9 ммоль) в диметилформамиде (195 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 14 ч. Разбавляли реакционную смесь насыщенным раствором хлорида аммония, а затем экстрагировали эфиром (3 раза), высушивали объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая метил(окт-7-ен-1-ил)сульфан (7 г, 44 ммоль), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

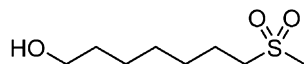
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,26-1,45 (м, 6H), 1,50-1,67 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,44-2,54 (м, 2H), 4,84-5,06 (м, 2H), 5,68-5,90 (м, 1H).



7-(метилсульфонил)гептановая кислота (3). К ледяному раствору метил(окт-7-ен-1-ил)сульфана (2) в ацетонитриле (139 мл) и этилацетате (139 мл) добавляли тригидрат трихлорида рутения (197 мг, 0,834 ммоль), а затем воду (139 мл) и перемешивали полученную смесь при помощи механической мешалки. К этому раствору при перемешивании добавляли периодат натрия (71,3 г, 334 ммоль) частями в течение 10 мин (осторожно, возможен взрыв). По окончании добавления смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Разделяли слои и промывали органический слой насыщ. NaHCO₃, пока

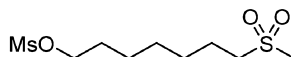
промывные растворы не покажут щелочной pH. Все собранные водные слои промывали этилацетатом, а затем подкисляли с использованием 6 N HCl, с последующей экстракцией этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 7-(метилсульфонил)гептановую кислоту (3) (7,25 г, 34,8 ммоль) с выходом 83%. Аналитический образец готовили путем растирания черного продукта с эфиром, фильтрования и высушивания на воздухе, а остальной материал использовали на следующей стадии без дополнительно очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,34-1,56 (м, 4H), 1,66 (м, 2H), 1,79-1,93 (м, 2H), 2,37 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,95-3,07 (м, 2H).



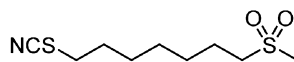
7-(метилсульфонил)гептан-1-ол (4). К раствору 7-(метилсульфонил)гептановой кислоты (3) (1 г, 4,80 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли раствор 1 M в ТГФ комплекса борана с тетрагидрофураном (14,40 мл, 14,40 ммоль) по каплям при 0°C в инертной атмосфере и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь заливали насыщенным раствором хлорида аммония, затем разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Черновой продукт очищали при помощи ФХ (Biotage, KP Sil-25g, ДХМ, этилацетат, 0-100%), получая 7-(метилсульфонил)гептан-1-ол (4) (0,72 г, 3,71 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,35-1,51 (м, 6H), 1,57 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,96-3,07 (м, 2H), 3,65 (тд, $J=6,5, 1,0$ Гц, 2H).



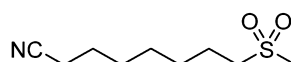
7-(метилсульфонил)гептилметансульфонат (5). К раствору 7-(метилсульфонил)гептан-1-ола (4) (0,7 г, 3,60 ммоль) в дихлорметане (36,0 мл) добавляли триэтиламин (1,023 мл, 7,21 ммоль) и охлаждали смесь до 0°C. К этой смеси добавляли метансульфонилхлорид (0,349 мл, 4,50 ммоль), а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 14 ч. Промывали реакционную смесь 1 M раствором HCl и экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный черновой продукт очищали при помощи ФХ (Biotage, KP Sil-25g, ДХМ - этилацетат, 0-40%), получая 7-(метилсульфонил)гептилметансульфонат (5) (940 мг, 3,45 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,34-1,53 (м, 6H), 1,68-1,94 (м, 4H), 2,90 (с, 3H), 2,96-3,06 (м, 5H), 4,18-4,27 (м, 2H).



1-(метилсульфонил)-7-тиоцианогептан (6). К раствору 7-(метилсульфонил)гептилметансульфоната (5) (0,2 г, 0,734 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли тиоцианат калия (0,714 г, 7,34 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 60°C в запечатанной пробирке в течение 18 ч. Затем охлажденную смесь фильтровали через пористый стеклянный фильтр и полученный остаток несколько раз промывали эфиром. Объединенные фильтраты упаривали досуха, а затем очищали при помощи ФХ (Biotage, KP Sil-25g, ДХМ, этилацетат 0-40%), получая 1-(метилсульфонил)-7-тиоцианогептан (6) (156 мг, 0,663 ммоль, выход 90%) в виде бесцветного масла.

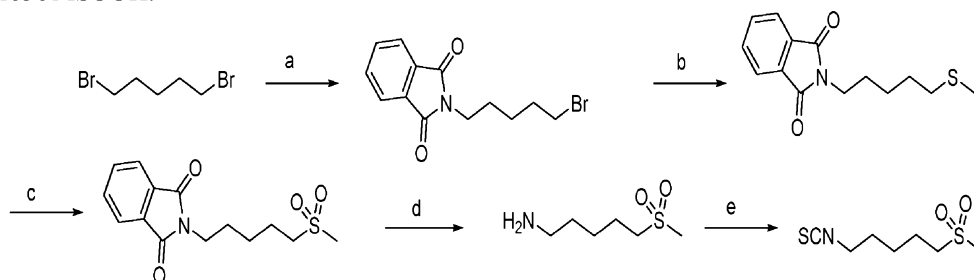
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,35-1,55 (м, 6H), 1,84 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 2,94 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,98-3,05 (м, 2H).



8-(метилсульфонил)октаннитрил (7). К раствору 7-(метилсульфонил)гептилметансульфоната (5) (0,2 г, 0,734 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли цианид натрия (0,180 г, 3,67 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в запечатанной пробирке в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный черновой продукт очищали при помощи ФХ (Biotage, KP Sil-25g, ДХМ, этилацетат, 0-40%), получая 8-(метилсульфонил)октаннитрил (7) (0,136 г, 0,669 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,33-1,55 (м, 6H), 1,60-1,74 (м, 2H), 1,79-1,94 (м, 2H), 2,35 (тд, $J=7,0, 0,6$ Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,96-3,05 (м, 2H).

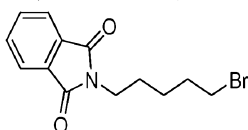
Синтез 5MSOОН.



Условия:

- а. фталимид, хлорид N-бензил-N,N-диэтилэтанаминия, K_2CO_3 , ацетон, 24 °С, 2 дня, 38 %;
 б. NaSMe, ДМФ, 0-КТ °С, 16 ч; количественный выход;
 в. мХПБА, ДХМ, 0 °С, 14 ч, количественный выход;
 д. $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, MeOH, 24 °С, 16 ч; 92 %;
 е. тиофосген, NaOH, $CHCl_3$, 0 °С, 2 ч, 59 %

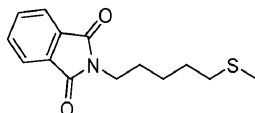
2-(5-бромпентил)изоиндолин-1,3-дион (SVB-18-025).



К раствору фталимида (3 г, 20,39 ммоль) в ацетоне (102 мл) добавляли хлорид N-бензил-N,N-диэтилэтанаминия (0,511 г, 2,243 ммоль), K_2CO_3 (8,45 г, 61,2 ммоль) и 1,5-дибромпентан (14,07 г, 61,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и полученный остаток ресуспендировали в воде, экстрагировали ДХМ (3 раза), высушивали объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая черновой продукт. Его очищали при помощи ФХ (SiO_2 , гексан, этилацетат, 0-40%), получая 2-(5-бромпентил)изоиндолин-1,3-дион (2,3 г, 7,77 ммоль, выход 38,1%) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,89-7,80 (м, 2H), 7,77-7,66 (м, 2H), 3,75-3,63 (м, 2H), 3,44-3,31 (м, 2H), 1,99-1,84 (м, 2H), 1,79-1,63 (м, 2H), 1,60-1,42 (м, 2H).

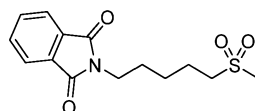
2-(5-(метилтио)пентил)изоиндолин-1,3-дион (SVB-18-033).



К суспензии NaSMe (0,833 г, 11,89 ммоль) в ДМФ (21,83 мл) добавляли раствор 2-(5-бромпентил)изоиндолин-1,3-диона (3,2 г, 10,80 ммоль) в ДМФ (50,2 мл) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 14 ч. Разбавляли реакционную смесь раствором NH_4Cl , а затем экстрагировали эфиром (3 раза), объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая черновой продукт. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,90-7,80 (м, 2H), 7,78-7,66 (м, 2H), 3,74-3,63 (м, 2H), 2,54-2,42 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,80-1,57 (м, 5H), 1,52-1,37 (м, 2H).

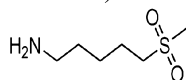
2-(5-(метилсульфонил)пентил)изоиндолин-1,3-дион (SVB-18-038).



К раствору 2-(5-(метилтио)пентил)изоиндолин-1,3-диона (2,8 г, 10,63 ммоль) в ДХМ (53,2 мл) при 0 °С добавляли частями м-ХПБА (6,55 г, 26,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляли 100 мл разбавленного 1:1 насыщенного раствора $NaHCO_3$ и 10% раствор тиосульфата натрия и перемешивали в течение 1 ч, разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (3 раза), объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 2-(5-(метилсульфонил)пентил)изоиндолин-1,3-дион (3,1 г, 10,50 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества.

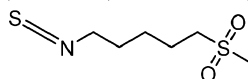
1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,89-7,82 (м, 2H), 7,77-7,68 (м, 2H), 3,71 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,07-2,95 (м, 3H), 2,93-2,87 (м, 4H), 1,99-1,86 (м, 2H), 1,82-1,67 (м, 2H), 1,61-1,43 (м, 2H).

5-(метилсульфонил)пентан-1-амин (SVB-18-042).



К раствору 2-(5-(метилсульфонил)пентил)изоиндолин-1,3-диона (3,1 г, 10,50 ммоль) в метаноле (52,5 мл) при КТ добавляли гидрат гидразина (1,020 мл, 20,99 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем полученный остаток суспендировали в 1 М растворе КОН, экстрагировали этилацетатом (3 раза), объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(метилсульфонил)пентан-1-амин (1,6 г, 9,68 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. Полученный материал был достаточно чистым для использования в следующей реакции.

1-изотиоцианато-5-(метилсульфонил)пентан (SVB-18-048).



К раствору 5-(метилсульфонил)пентан-1-амина (0,25 г, 1,513 ммоль) в хлороформе (7,56 мл) при 0°C добавляли тиофосген (0,150 мл, 1,967 ммоль) с последующим добавлением 5% водного раствора NaOH и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой, затем разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (3 раза). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая черновой продукт. Его очищали при помощи ФХ (SiO₂, гексан, этилацетат, 0-40%), получая 1-изотиоцианато-5-(метилсульфонил)пентан (0,185 г, 0,892 ммоль, выход 59,0%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 3,56 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,93 (д, J=0,7 Гц, 3H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 2H), 1,68-1,53 (м, 2H).

Пример 5.

Изучение природных комбинаций изотиоцианатов с разными длинами углеродных цепей и сульфидными или сульфонильными группами привело авторов к идентификации высокоэффективных антигрибковых смесей соединений. Авторы использовали эффективную дозу, производящую количественное действие на 95% популяции (ED₉₅), в максимальной концентрации 1500 мкМ для изучения фунгитоксического действия анализируемых соединений. Авторы выбрали второй по распространенности из грибковых патогенов для проведения испытания на токсичность - *Botrytis cinerea* (патоген 1400 видов растений) из-за его всемирной распространенности и недостаточного количества эффективных органических продуктов для борьбы с этим грибковым патогеном.

Вначале авторы выбрали 4 соединения, показавшие фунгитоксичность для широкого ряда грибковых патогенов, например *Phytophthora infestans*, *Fusarium gramineum*: 5-метилсульфонилпентил- (5MSOON), 5-метилсульфинилпентил- (5MSOH), 8-метилсульфонилоктил- (8MSOON) и 8-метилсульфинилоктил- (8MSOH) изотиоцианаты. Однако ни одно из этих соединений в отдельности не проявило фунгитоксического действия на *Botrytis cinerea*. Для улучшения свойств против *Botrytis* авторы осуществили комбинации соединений 5MSOON, 5MSOH, 8MSOON и 8MSOH. Неожиданно лишь две комбинации проявили антигрибковые свойства: первая, 8MSOON с 8MSOH (ED₉₅ 1400 мкМ), и вторая, 8MSOH с 5MSOON, ставшая высокотоксичной для *B. cinerea* в дозировке 550 мкМ. Результаты для отдельных молекул и их комбинаций представлены в табл. 4.

Таблица 4
Фунгитоксическое действие различных изотиоцианатов (комбинаций и отдельных молекул) на *Botrytis cinerea*

ED ₉₅	<i>Botrytis cinerea</i>
5MSOON	<1500
5MSOH	<1500
8MSOON	<1500
8MSOH	<1500
5MSOON+5MSOH	<1500
8MSOON+8MSOH	1400
8MSOON+5MSOH	<1500
8MSOON+5MSOON	<1500
8MSOH+5MSOON	550
8MSOH+5MSOH	<1500

Вывод. Побочные продукты глюкозинолатов, такие как метилсульфонил- и метилсульфинилизоцианаты, применяемые отдельно, не показали сильного фунгитоксического действия на наиболее широко распространенный грибковый патоген растений - *Botrytis cinerea* в испытанных концентрациях. Однако при комбинировании соединений с разными длинами углеродных цепей и содержащих сульфи-

нильные или сульфонильные группы привело к сильному фунгитоксическому действию в низких дозировках, таким образом усиливая фунгитоксическое действие по сравнению с комбинациями молекул с одинаковыми длинами углеродных цепей и различиями только в функциональных группах (т.е. сульфидильная и сульфонильная группы).

Пример 6.

Изучение фунгитоксических свойств отдельных и алифатических изотиоцианатов в комбинации привело авторов к углубленному изучению действий 8-метилсульфонилоктил- (8MSOON) и 8-метилсульфинилоктил- (8MSOH) изотиоцианатов. Авторы провели изучение фунгитоксичности с использованием: *Fusarium gramineum* (патоген ячменя и пшеницы), *Phytophthora infestans* (патоген пасленовых) и *Guignardia bidwellii* (патоген винограда).

Авторы измерили фунгитоксическое действие, вызванное отдельными и молекулами 8MSOON и 8MSOH в комбинации на 50% популяции грибов (ED₅₀). Результаты теста включены в табл. 5.

Таблица 5

Фунгитоксическое действие изотиоцианатов в различных комбинациях на *P. infestans*, *F. gramineum* и *G. bidwellii*

ED50	<i>P. infestans</i>	<i>F. gramineum</i>	<i>G. bidwellii</i>
8MSOH	26,36	292,03	30,38
8MSOON	350	22,18	463,88
8MSOON+8MSOH	10	61,73	40,2

Вывод. Комбинация молекул с одинаковыми длинами углеродных цепей метилсульфонил- и метилсульфинилизотиоцианатов не усиливает фунгитоксические свойства против *F. gramineum* и *G. bidwellii*, но оказалась эффективной против *P. infestans*.

Пример 7. Фунгитоксические действия изотиоцианатов в комбинации на три некротрофных вида грибов.

Авторы проверили фунгитоксическое действие изотиоцианатов в комбинации на три некротрофных вида грибов, т.е. *Alternaria radicina* (класс дотидеомицеты; порядок плеоспоровые; хозяин морковь), *Fusarium gramineum* (класс сордариомицеты; порядок гипокрейнные; хозяин злаки) и *Plectosphaerella cucumerina* (класс сордариомицеты; порядок гломерелловые; хозяин томат и тыквенные). Всего было испытано 133 комбинации на трех видах грибов.

Изотиоцианаты были получены от SpiroChem (Basel, Switzerland) и LKT LABS (Minnesota, United States of America). Все полученные соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО). Штаммы грибов, использованные для грибкового биологического теста *in vitro*, были получены из микотеки Agroscope (www.mycoscope.bcis.ch).

Фунгитоксическое действие испытывали в 48-луночных планшетах для культуры тканей. Подробнее грибковые патогены растений инокулировали на КДА, дополненный изотиоцианатами, предварительно растворенными в различных концентрациях (10, 150, 250, 375, 500, 700, 850 мкМ) в КДБ. 2 мм агаровую пробку (Dufour et al., 2015) с заранее выращенными грибковыми культурами помещали в каждую лунку, для каждой концентрации использовали 3 биологических повторения. Планшеты инкубировали в течение одной недели в фитотроне (80% относительная влажность, постоянная температура 23°C, при перебегающих циклах 16 ч день и 8 ч ночь). Рост мицелиев измеряли через 7 дней при помощи ImageJ (<http://imagej.net/Welcome>), ED₅₀ оценивали, как описано в Schnee et al., 2013. Синтергетические фунгитоксические действия оценивали, как описано в работе Chou (2006), и использовали программное обеспечение CompuSyn (www.combosyn.com) для определения показателя аддитивности (ПА) для комбинаций двух молекул и присутствия синергизма (ПА<1). Результаты, полученные для наилучших комбинаций для каждого вида грибов, приведены в табл. 6, 7 и 8. Показаны ED₅₀ (в мкМ) для двух молекул отдельно, для комбинации молекул (всегда меньше), и наименьший показатель аддитивности для по меньшей мере одной данной концентрации в диапазоне от 10 до 850 мкМ. Все ПА, показанные в табл. ниже, были меньше 0,26, что указывает на то, что молекулы в комбинации обладают сильным синергизмом и эффективны против испытанных видов грибов.

Дополнительными молекулами, испытанными в этих комбинациях, являются 1-(изотиоцианатометил)-3-(4-(метилсульфинил)бутил)бензол (8ASOH), 1-(изотиоцианатометил)-3-(4-(метилсульфонил)бутил)бензол (8ASOON), (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен (8CSOH), 1-(этилсульфинил)-8-изотиоцианатооктан (8ESOH), 1-(этилсульфонил)изотиоцианатооктан (8ESOON), 1-изотиоцианато-3-(метилсульфинил)пропан (3MSOH), 1-изотиоцианато-3-(метилсульфонил)пропан (3MSOON), 1-изотиоцианато-9-(метилсульфинил)нонан (9MSOH) и 1-изотиоцианато-9-(метилсульфонил)нонан (9MSOON).

Таблица 6

Наилучшие комбинации молекул против *Alternaria Radicina* (молекулы, для которых указано EC_{50} , равное 850, не обладали фунгитоксическим действием в указанном диапазоне)

Комбинация	EC_{50} молекулы 1	EC_{50} молекулы 2	EC_{50} комбинации	ПА комбинации
8ASOH/8ASOOH	723,3	850	156,08	0,02872
8CSOH/8ESOH	704,24	472,4	390	0,08735
8CSOH/8ESOOH	472,4	850	474,46	0,115
8CSOH/3MSOOH	704,24	468,89	479,2	0,02991
8CSOH/7MSOH	704,24	536,96	534,04	0,08249
8CSOH/3MSOH	704,24	786,17	625,78	0,25268

Таблица 7

Наилучшие комбинации молекул против *Fusarium gramineum* (молекулы, для которых указано EC_{50} , равное 850, не обладали фунгитоксическим действием в указанном диапазоне)

Комбинация	EC_{50} молекулы 1	EC_{50} молекулы 2	EC_{50} комбинации	ПА комбинации
8MSOH/3MSOOH	316,78	386,88	252,41	0,24857
8MSOH/7MSOH	316,78	586,15	258,16	0,16426
8MSOH/9MSOH	316,78	552,9	263,27	0,15388
8MSOH/6MSOH	316,78	850	266,17	0,25732
8CSOH/8MSOH	850	316,78	274,62	0,13763
8CSOH/3MSOOH	850	386,88	282,16	0,10929
8MSOH/9MSOOH	316,78	850	283,52	0,13736
8CSOH/3MSOH	850	525,24	383,96	0,04368
8CSOH/7MSOH	850	586,15	389,42	0,03555
8ESOH/7MSOH	533,3	586,15	414,39	0,12419
8ESOH/3MSOH	533,3	525,24	455,21	0,15703
8MSOOH/7MSOH	850	586,15	540,78	0,06049

Таблица 8

Наилучшие комбинации молекул против *Plectosphaerella cucumerina* (молекулы, для которых указано EC₅₀, равное 850, не обладали фунгитоксическим действием в указанном диапазоне)

Комбинация	EC ₅₀ молекулы 1	EC ₅₀ молекулы 2	EC ₅₀ комбинации	ПА комбинации
8CSOH/7MSOH	272,83	337,32	145,68	0,18832
8MSOON/3MSOH	850	626,83	483,44	0,09631
8MSOON/3MSOON	850	536,05	521,17	0,03061

Пример 8. *In vivo* грибковый биологический тест с *Plasmopara viticola* (класс оомицеты; порядок пероноспоревые; биотрофный патоген виноградной лозы).

1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан были получены от SpiroChem (Basel, Switzerland). Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО).

Листовые диски собирали с 4-го и 5-го листьев *Vitis vinifera* cv. Cabernet Sauvignon, предварительно промытых водой. Для каждой концентрации (0, 100, 250, 500, 750 и 1000 мкМ) 10 сухих листовых дисков помещали в чашки Петри на влажную фильтровальную бумагу. Листовые диски опрыскивали различными концентрациями активных молекул и высушивали под стерильным колпаком. После высушивания их опрыскивали раствором *Plasmopara viticola* (10⁵ спор/мл), закрывали чашки Петри и инкубировали в темноте. Через 1 ч чашки Петри случайным образом помещали на полку с нормальными условиями день/ночь. Процент инфекции рассчитывали через 7 дней, как описано в работе Schnee et al. (2013).

Plasmopara viticola.

Таблица 9

Фунгитоксическая активность изотиоцианатов в комбинации против *Plasmopara viticola*

Комбинация	EC ₅₀
8MSOH/8MSOON	94,2

Испытанная комбинация показала высокую эффективность против этого биотрофного грибкового патогена (EC₅₀ 94,2).

Пример 9. *Tricophyton rubrum* (класс зуроомицеты; порядок онигеновые; патоген кожи и ногтей человека).

1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан были получены от SpiroChem (Basel, Switzerland). Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО).

Фунгитоксическое действие испытывали в 48-луночных планшетах для культуры тканей. *Tricophyton rubrum* инокулировали в КДА, дополненный изотиоцианатами, предварительно растворенными в различных концентрациях (10, 150, 250, 375, 500, 700, 850 мкМ) в КДБ. 2 мм агаровые пробки (Dufour et al., 2015) с заранее выращенными грибковыми культурами помещали в каждую лунку, для каждой концентрации использовали 3 биологических повторения. Планшеты инкубировали в течение одной недели в фитотроне (80% относительной влажности, постоянная температура 23°C, при чередующихся циклах 16 ч день и 8 ч ночь). Рост мицелиев измеряли через 7 дней при помощи ImageJ (<http://imagej.net/Welcome>), EC₅₀ оценивали, как описано в работе Schnee et al., 2013.

Tricophyton rubrum.

Таблица 10

Фунгитоксическое действие изотиоцианатов в комбинации против *Tricophyton rubrum*

Комбинация	EC ₅₀
8MSOH/8MSOON	275,2

Испытанная комбинация показала высокую эффективность против грибкового патогена человека (EC₅₀ 275,2).

Пример 10. *Thamnidium elegans* (класс зигомицеты; порядок мукооровые; хранящееся мясо).

1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан были получены от SpiroChem (Basel, Switzerland). Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО).

Фунгитоксическое действие испытывали в 48-луночных планшетах для культуры тканей. *Thamnidium elegans* инокулировали в КДА, дополненный изотиоцианатами, предварительно растворенными в различных концентрациях (10, 150, 250, 375, 500, 700, 850 мкМ) в КДБ. 2 мм агаровые пробки (Dufour et al., 2015) с заранее выращенными грибковыми культурами помещали в каждую лунку, для каждой концентрации использовали 3 биологических повторения. Планшеты инкубировали в течение одной недели в фитотроне (80% относительной влажности, постоянная температура 23°C, при чередующихся циклах 16 ч день и 8 ч ночь). Рост мицелиев измеряли через 7 дней при помощи ImageJ

(<http://imagej.net/Welcome>), EC₅₀ оценивали, как описано в работе Schneetal., 2013.

Таблица 11

Фунгитоксическое действие изотиоцианатов в комбинации против *Thamnidium elegans*

Комбинация	EC ₅₀
8MSOH/8MSOON	395,0

Испытанная комбинация показала эффективность против этого вида грибов, развивающихся на хранящемся мясе (EC₅₀ 395).

Список молекул, использованных в примерах

Сокращенное обозначение молекулы	Название по ИЮПАК
7MSOH	1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан
8MSOON	1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан
8MSOH	1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан
8MSOON	8-(метилсульфонил)октилнитрил
6MSOH	1-изотиоцианато-6-(метилсульфинил)гексан
4MSOH	1-изотиоцианато-4-(метилсульфинил)бутан
6MSOON	1-изотиоцианато-6-(метилсульфонил)гексан
5MSOON	1-изотиоцианато-5-(метилсульфонил)пентан
5MSOH	1-изотиоцианато-5-(метилсульфинил)пентан
8ASOH	1-(изотиоцианатометил)-3-(4-(метилсульфинил)бутил)бензол
8ASOON	1-(изотиоцианатометил)-3-(4-(метилсульфонил)бутил)бензол
8CSOH	(E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен
8ESOH	1-(этилсульфинил)-8-изотиоцианатооктан
8ESOON	1-(этилсульфонил)-8-изотиоцианатооктан
3MSOON	1-изотиоцианато-3-(метилсульфонил)пропан
3MSOH	1-изотиоцианато-3-(метилсульфинил)пропан
9MSOH	1-изотиоцианато-9-(метилсульфинил)нонан
9MSOON	1-изотиоцианато-9-(метилсульфонил)нонан

Ссылки

1. Schreiner RP, Koide RT. 1993a. Antifungal compounds from the roots of mycotrophic and non-mycotrophic plant species. *New Phytol.* 123:99-105.
2. Dufour V, Stahl M, Baysse C. 2015. The antibacterial properties of isothiocyanates. *Mycrobiol.* 161(Pt 2):229-43.
3. Lambrix V, Reichelt M, Mitchell-Olds T, Kliebenstein DJ, Gershenzon J. 2001. The Arabidopsis epithiospecifier protein promotes the hydrolysis of glucosinolates to nitriles and influences *Trichoplusia ni* herbivory. *Plant Cell.* 13(12):2793-807.
4. Schnee S, Queiroz EF, Voinesco F, Marcourt L, Dubuis P-H, Wolfender J-L, Gindro K. 2013. *Vitis vinifera* canes, a new source of antifungal compounds against *Plasmopora viticola*, *Erysiphe necator*, and *Botrytis cinerea*. *J. Agric. Food Chem.* 61(23):5459-67.
5. Chou TC. 2006. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev* 58:621-681, 2006.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из группы, состоящей из

1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан;
1-(изотиоцианатометил)-3-(4-(метилсульфинил)бутил)бензол/1-(изотиоцианатометил)-3-(4-(метилсульфонил)бутил)бензол;

(E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-изотиоцианато-3-(метилсульфонил)пропан;

(E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан;

(E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-изотиоцианато-3-(метилсульфинил)пропан;

1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-3-(метилсульфонил)пропан;

1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан;

1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-6-(метилсульфинил)гексан;

(E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан;

1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-9-(метилсульфонил)нонан;

1-(этилсульфинил)-8-изотиоцианатооктан/1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан;

1-(этилсульфинил)-8-изотиоцианатооктан/1-изотиоцианато-3-(метилсульфинил)пропан;

1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан/1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан;

1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан/1-изотиоцианато-9-(метилсульфинил)нонан;

1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан/1-изотиоцианато-3-(метилсульфинил)пропан;

1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан/1-изотиоцианато-3-(метилсульфонил)пропан;

(E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-(этилсульфинил)-8-изотиоцианатооктан; или

(E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-(этилсульфонил)-8-изотиоцианатооктан,

для предотвращения или лечения грибковых патогенов у растений.

2. Применение композиции по п.1, характеризующееся тем, что указанная комбинация по меньшей мере двух соединений представляет собой смесь 1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептана и (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ена или смесь 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октана и 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октана.

3. Применение композиции по любому из пп.1, 2, характеризующееся тем, что указанная композиция является фунгитоксической и/или фунгистатической для растений.

4. Применение композиции по любому из пп.1-3 для культур растений в поле или для практической реализации их *in vitro*.

5. Применение композиции, содержащей комбинацию двух соединений, состоящую из 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октана/1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октана в качестве антимикотического средства в пище или напитке.

6. Способ предотвращения или лечения микоза у человека или животного, включающий введение композиции, содержащей комбинацию двух соединений, состоящую из 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октана/1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октана.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что микоз вызван инфекциями *Candida albicans* или *Trichophyton rubrum*.

8. Фунгицидная композиция, содержащая комбинацию по меньшей мере двух соединений, выбранных из группы, состоящей из

- 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан;
 1-(изотиоцианатометил)-3-(4-(метилсульфинил)бутил)бензол/1-(изотиоцианатометил)-3-(4-(метилсульфонил)бутил)бензол;
 (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-изотиоцианато-3-(метилсульфонил)пропан;
 (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан;
 (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-изотиоцианато-3-(метилсульфинил)пропан;
 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-3-(метилсульфонил)пропан;
 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан;
 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-6-(метилсульфинил)гексан;
 (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан;
 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октан/1-изотиоцианато-9-(метилсульфонил)нонан;
 1-(этилсульфинил)-8-изотиоцианатооктан/1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан;
 1-(этилсульфинил)-8-изотиоцианатооктан/1-изотиоцианато-3-(метилсульфинил)пропан;
 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан/1-изотиоцианато-7-(метилсульфинил)гептан;
 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан/1-изотиоцианато-9-(метилсульфонил)нонан;
 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан/1-изотиоцианато-3-(метилсульфинил)пропан;
 1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октан/1-изотиоцианато-3-(метилсульфонил)пропан;
 (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-(этилсульфинил)-8-изотиоцианатооктан; или
 (E)-1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)окт-2-ен/1-(этилсульфонил)-8-изотиоцианатооктан.
9. Фунгицидная композиция по п.8, состоящая из 1-изотиоцианато-8-(метилсульфинил)октана/1-изотиоцианато-8-(метилсульфонил)октана.
10. Фунгицидная композиция по любому из пп.8, 9 в комбинации с приемлемыми носителями или разбавителями.
11. Фунгицидная композиция по любому из пп.8-10, отличающаяся тем, что указанная фунгицидная композиция активна против грибковых патогенов растений, выбранных из типов, включающих базидиомицеты, зигомицеты, оомицеты и аскомицеты.

