

Предпосылки создания изобретения

Для борьбы с насекомыми-вредителями, такими как сельскохозяйственные вредители и вредители садов, насекомые, имеющие санитарно-гигиеническое значение, или вредители древесины, разработаны инсектицидные агенты и композиции, которые применяются на практике в виде индивидуальных веществ или в виде смесей. Однако экономическая эффективность и экологическая безопасность композиций для борьбы с насекомыми пока не является полностью удовлетворительной. Наиболее перспективными являются инсектицидные композиции, которые позволяют снизить уровень эффективных доз, обладают меньшей опасностью для окружающей среды и препятствуют развитию у насекомых устойчивости к ним. Хотя для более эффективного контроля численности вредителей можно использовать систему ротации инсектицидных средств с разными механизмами действия, этот подход не обязательно обеспечивает требуемое уничтожение вредителей. Кроме того, были изучены комбинации средств для уничтожения насекомых, однако высокое синергетическое действие обнаруживалось не всегда. Разработка инсектицидной композиции, отличающейся отсутствием перекрестной устойчивости к входящим в ее состав инсектицидным агентам, высоким синергетическим действием, которая не имела бы проблем, связанных с токсичностью, и оказывала бы минимальное отрицательное воздействие на окружающую среду, является очень трудной задачей.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является синергетическая инсектицидная композиция, которая отличается высокой целевой эффективностью в сочетании с пониженной стоимостью возделывания сельскохозяйственной культуры при ее применении и пониженной нагрузкой на окружающую среду.

Еще одним объектом изобретения являются способы, обеспечивающие более эффективную в результате синергизма борьбу с насекомыми и повышенную защиту сельскохозяйственных культур.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к синергетической инсектицидной композиции, включающей в качестве основного действующего вещества обладающее синергетической активностью количество (синергетически эффективное количество) антагониста нейронных натриевых каналов в сочетании с одним или несколькими соединениями, выбранными из группы, включающей пиретроиды, соединения пиретроидного типа, рекомбинантные вирусы ядерного полиэдроза, которые обладают способностью экспрессировать инсектицидный токсин, фосфорорганические инсектициды, карбаматы, формамидины, макроциклические лактоны, амидиногидразоны, антагонисты ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) и лиганды ацетилхолинового рецептора.

Настоящее изобретение также относится к способу, обеспечивающему синергетически усиленную борьбу с насекомыми, который предусматривает контактирование насекомого с синергетически эффективным количеством антагониста нейронных натриевых каналов в сочетании с одним или несколькими соединениями, выбранными из группы, включающей пиретроиды, соединения пиретроидного типа, рекомбинантные вирусы ядерного полиэдроза, которые обладают способностью экспрессировать инсектицидный токсин, фосфорорганические инсектициды, карбаматы, формамидины, макроциклические лактоны, амидиногидразоны, антагонисты ГАМК и лиганды ацетилхолинового рецептора.

Настоящее изобретение также относится к способу более эффективной защиты растений от поражения и нападения насекомых.

Подробное описание изобретения

Определения

"Лиганд ацетилхолинового рецептора" в контексте настоящего описания обозначает соединение, которое обладает способностью связываться с сайтом ацетилхолинового рецептора.

Под инсектицидами, относящимися к "группе А", в контексте настоящего описания понимают следующие инсектициды:

- 1) пиретроиды;
- 2) соединения пиретроидного типа;
- 3) рекомбинантный вирус ядерного полиэдроза, который обладает способностью экспрессировать инсектицидный токсин;
- 4) фосфорорганические соединения;
- 5) карбаматы;
- 6) формамидины;
- 7) макроциклические лактоны;
- 8) амидиногидразоны;
- 9) антагонисты ГАМК; и
- 10) соединения, являющиеся лигандами ацетилхолинового рецептора.

"Галоалкил" в контексте настоящего описания обозначает алкильную группу C_xH_{2x+1} , включающую от 1 до $2x+1$ одинаковых или различных атомов галогена. Аналогично этому понятию "галоалкенил", "галоалкинил", "галоалкокси", "галофенил" и т.п. обозначают моно- - пергалозамещенные группы, где атомы галогена могут быть одинаковыми или различными.

"Галоген" в контексте настоящего описания обозначает Cl, Br, I или F. "Антагонист нейронных натриевых каналов" в контексте настоящего описания обозначает соединение, которое нарушает способность нервной клетки переносить ионы натрия через клеточную мембрану.

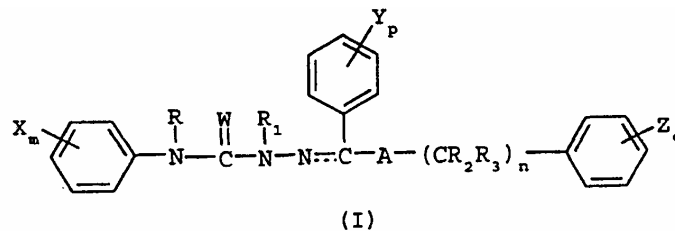
Понятие "соединения пиретроидного типа" в контексте настоящего описания обозначает соединения, отличающиеся наличием не связанного сложноэфирной связью арилфеноксипбензильного фрагмента.

"Синергизм" в контексте настоящего описания обозначает совместное действие, характерное для комбинации двух или большего количества биологически активных компонентов, которое отличается тем, что общая активность двух или большего количества компонентов превышает сумму активностей каждого компонента по отдельности.

При создании изобретения неожиданно установлено, что композиция, которая включает комбинацию антагониста нейронных натриевых каналов и второго инсектицидного ингредиента, обладает более высокой эффективностью в отношении насекомых при более низких концентрациях суммы действующих веществ по сравнению с индивидуальным применением антагониста нейронных натриевых каналов или второго инсектицидного ингредиента.

Как указывалось выше, понятие "антагонист нейронных натриевых каналов" обозначает соединение, которое нарушает способность нервной клетки переносить ионы натрия через клеточную мембрану. Нервная клетка, подвергшаяся такому воздействию, теряет способность возбуждаться, что приводит к параличу и в конце концов к гибели хозяина-мишени. Описания антагонистов нейронных натриевых каналов и их механизм действия можно найти в "Pesticide Biochemistry and Physiology", 60: 177-185 или "Archives of Insect Biochemistry and Physiology", 37: 91-103.

Антагонисты нейронных натриевых каналов включают соединения, описанные среди прочего в патентах США 5543537, 5708170, 5324837 и 5462938. Примерами антагонистов нейронных натриевых каналов, которые могут применяться в композиции по изобретению, являются соединения, имеющие структурную формулу



где A обозначает CR_4R_5 или NR_6 ;

W обозначает O или S;

X, Y, Z, X', Y' и Z', каждый независимо друг от друга, обозначает H; галоген; OH; CN; NO_2 ; C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галоалкокси, C_3-C_6 циклоалкил, C_2-C_6 алкенилокси или сульфоилокси; C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_6 циклоалкил; C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкилкарбонилокси, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 алкокси; аминокарбонилокси, необязательно замещенный одной или несколькими C_1-C_3 алкильными группами; C_1-C_6 алкоксикарбонилокси; C_1-C_6 алкилсульфоилокси; C_2-C_6 алкенил; или

$NR_{12}R_{13}$;

m, p и q, каждый независимо друг от друга, обозначает целое число 1, 2, 3, 4 или 5;

n обозначает целое число 0, 1 или 2;

r обозначает целое число 1 или 2;

t обозначает целое число 1, 2, 3 или 4;

R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 каждый независимо друг от друга, обозначает H или C_1-C_4 алкил;

R_6 обозначает H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галоалкил, C_1-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкилкарбонил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкилтио или C_1-C_6 галоалкилтио;

R_7 и R_8 , каждый независимо друг от друга, обозначает H; галоген; C_1-C_6 алкил; C_1-C_6 алкилкарбонилокси; или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, NO_2 , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 галоалкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галоалкокси;

R_9 и R_{10} , каждый независимо друг от друга, обозначает H или C_1-C_4 алкил;

R_{11} обозначает H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галоалкил, C_1-C_4 алкилкарбонил, C_1-C_6 алкоксикарбонил или C_1-C_6 галоалкоксикарбонил;

R_{12} и R_{13} , каждый независимо друг от друга, обозначает H или C_1-C_6 алкил;

G обозначает H; C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, CN, NO_2 , $S(O)_uR_{14}$, COR_{15} ,

CO₂R₁₆, фенил или C₃-C₁₆циклоалкил; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галоалкокси; CN; NO₂; S(O)_nR₁₇; COR₁₈, CO₂R₁₉, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, C₁-C₃галоалкил или C₁-C₃галоалкокси; C₃-C₆циклоалкил; или фенилтио;

Q обозначает фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, SCN, NO₂, S(O)_nR₂₀, C₁-C₄алкил, C₁-C₄галоалкил, C₁-C₄алкоксиалкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галоалкокси или NR₂₁R₂₂; и обозначает целое число 0, 1 или 2;

R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₈, R₁₉, R₂₁ и R₂₂, каждый независимо друг от друга, обозначает H или C₁-C₆алкил;

R₁₇ и R₂₀, каждый независимо друг от друга, обозначает C₁-C₆алкил или C₁-C₆галоалкил;

R₃₃ обозначает CO₂R₃₄;

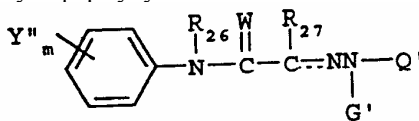
R₃₄ обозначает H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галоалкил, фенил или галофенил; и пунктирная линия конфигурации C..N обозначает двойную связь или простую связь (т.е. C-N или C=N); или их стереоизомеры.

Предпочтительными антагонистами нейронных натриевых каналов, которые могут применяться в композиции по изобретению, являются соединения формулы I, в которых пунктирная линия конфигурации C..N обозначает двойную связь.

Более предпочтительными антагонистами нейронных натриевых каналов, которые могут применяться в композиции по изобретению, являются соединения формулы I, в которых пунктирная линия конфигурации обозначает двойную связь.

Особенно предпочтительными антагонистами нейронных натриевых каналов, которые могут применяться в композиции по изобретению, являются соединения формулы I, в которых W обозначает O; X обозначает трифторметокси и находится в положении 4; Y обозначает трифторметил и находится в положении 3; Z обозначает CN и находится в положении 4; A обозначает CH₂; n обозначает 0; m, p и q каждый обозначает 1; R и R₁ каждый обозначает H; Z' обозначает C₁; R₃₃ и G каждый обозначает CO₂CH₃; Q обозначает пара-(трифторметокси) фенил; и пунктирная линия конфигурации C..N обозначает двойную связь; или их стереоизомеры.

Дополнительная группа соединений, являющихся антагонистами нейронных натриевых каналов, включает соединения, описанные среди прочего в патентах US 5116850 и 5304573. Примерами антагонистов нейронных натриевых каналов, которые могут применяться в композиции по изобретению, являются соединения, имеющие структурную формулу



(v)

где W обозначает O или S;

X'' и Y'', каждый независимо друг от друга, обозначает H; галоген; CN; SCN; C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, NO₂, CN, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄алкилтио, фенил, галофенил, C₁-C₄алкилсульфонил, C₁-C₄галоалкилсульфонил или C₁-C₄алкоксикарбонил; C₂-C₄алкенил; C₂-C₄галоалкенил; C₂-C₄алкинил; C₂-C₄галоалкинил; C₃-C₆циклоалкил; C₃-C₆галооциклоалкил; фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, NO₂, C₁-C₄алкил, C₁-C₄галоалкил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, C₁-C₄алкилтио, C₁-C₄алкилсульфонил или C₁-C₄галоалкилсульфонил; C₁-C₄алкилкарбонил; C₁-C₄галоалкилкарбонил; или NR₂₈R₂₉; m обозначает целое число, равное 1, 2, 3, 4 или 5;

G' обозначает фенил, необязательно замещенный одной или несколькими одинаковыми или различными группами, выбранными из X'';

5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранного из 0 или 1 атома кислорода, 0 или 1 атома серы и 0, 1 или 2 атома азота, где указанное 5-членное гетероароматическое кольцо присоединено через атом углерода и необязательно замещено одной или несколькими одинаковыми или различными группами, выбранными из X''; или

6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранного из 0 или 1 атома кислорода, 0 или 1 атома серы и 0, 1 или 2 атома азота, где указанное 6-членное гетероароматическое кольцо присоединено через атом углерода и необязательно замещено одной или несколькими одинаковыми или различными группами, выбранными из X'';

Q' обозначает H; C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, C₁-C₃алкокси, C₁-C₆алкоксикарбонил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, NO₂, C₁-C₄алкил, C₁-C₄галоалкил, C₁-C₄алкилсульфонил или C₁-C₄алкилсульфинил; C₂-C₆алкенил; C₂-C₆алкинил; или фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или различными группами, выбранными из X'';

R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} и R_{29} , каждый независимо друг от друга, обозначает H или C_1 - C_4 алкил; и пунктирная линия конфигурации C..N обозначает двойную связь или простую связь (т.е. C-N или C=N); или их стереоизомеры.

Дополнительной группой предпочтительных антагонистов нейронных натриевых каналов, которые могут применяться в композиции по изобретению, являются соединения формулы V, в которых пунктирная линия конфигурации C..N обозначает двойную связь.

Еще одной группой предпочтительных антагонистов нейронных натриевых каналов, которые могут применяться в композиции по изобретению, являются соединения формулы V, в которых W обозначает O; X" и Y", каждый независимо друг от друга, обозначает H или C_1 - C_6 галоалкил; m равно 1; R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} и R_{27} каждый обозначает H; G' обозначает фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; Q' обозначает галофенил или C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный фенильной или галофенильной группой; и пунктирная линия конфигурации C..N обозначает двойную связь;

или их стереоизомеры.

Вторым действующим веществом инсектицидной композиции по изобретению является одно или несколько соединений, выбранных из группы А, включающей:

1) пиретроиды, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как циперметрин, цигалотрин, цифлутрин, перметрин или т.п.;

2) соединения пиретроидного типа, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как этофенпрокс, силафлуофен или т.п.;

3) рекомбинантные вирусы ядерного полиэдроза, которые обладают способностью экспрессировать инсектицидный токсин, такой как инсектицидный токсин *Androctonus australis* (AaIT), например, HzNPV-AaIT;

4) фосфорорганические соединения, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как профенофос, ацефат, сулпрофос, малатион, диазинон, паратион-метил, тербуфос или т.п.;

5) карбаматы, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как метомил, тиодикарб, фенотиокарб или т.п.;

6) формамидины, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как амитраз, хлордимеформ, гидраметилнон, хлорфенамидин или т.п.;

7) макроциклические лактоны, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как спиносад, авермектин, эмаектин, милбемектин, немадектин, моксидектин или т.п.;

8) амидиногидразоны, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как гидраметилнон;

9) антагонисты ГАМК, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как фипронил, эндосульфат или т.п.;

10) соединения, являющиеся лигандами ацетилхолинового рецептора, для которых известно, что они обладают инсектицидной активностью, такие как имидаклоприд, ацетамиприд, нитенпирам, тиаметоксам или т.п.

Описания перечисленных выше имеющихся в продаже соединений среди прочего можно найти в "The Pesticide Manual, 11-е изд., British Crop Protection Council (1997). Описания рекомбинантных вирусов ядерного полиэдроза, которые обладают способностью экспрессировать инсектицидный токсин, можно найти у Treacy и др., Proceedings Beltwide Cotton Conference (1999), стр. 1076-1083.

Предпочтительными композициями по изобретению являются композиции, включающие антагонист нейронных натриевых каналов формулы I в сочетании с одним или несколькими соединениями, выбранными из группы А.

Более предпочтительными композициями по изобретению являются композиции, включающие соединения формулы I, в которых W обозначает O; X обозначает трифторметокси и находится в положении 4; Y обозначает трифторметил и находится в положении 3; Z обозначает CN и находится в положении 4; A обозначает CH_2 ; n обозначает 0; m, p и q каждый независимо друг от друга обозначает 1; R и R_1 каждый независимо друг от друга обозначает H; Z' обозначает Cl; R_{33} и G каждый независимо друг от друга обозначает CO_2CH_3 ; Q обозначает пара-(трифторметокси) фенил; и пунктирная линия конфигурации C..N обозначает двойную связь, в сочетании с одним или несколькими соединениями, выбранными из группы А.

Каждое из соединений формул I и V имеет асимметричные центры, вследствие чего они могут присутствовать в виде стереоизомерной R-формы или S-формы. Настоящее изобретение также включает R-форму, S-форму или смесь, содержащую R-форму и S-форму в произвольном соотношении.

Целесообразно, чтобы соединение, являющееся антагонистом нейронных натриевых каналов формулы I и V, было включено в композицию совместно с другим обладающим инсектицидной активностью ингредиентом, и необязательно с другими адъювантами, обычно применяемыми в препаративных формах. Такая композиция может быть диспергирована в твердом или жидком разбавителе для нанесения на насекомых, для внесения в корм для насекомых, место их расплода или место обитания в виде разбавленного раствора для опрыскивания или в виде твердого дуста или порошкообразного концентрата.

На основе действующих веществ, входящих в композицию по изобретению, также могут быть приготовлены препаративные формы индивидуальных действующих веществ, такие как смачивающийся порошок, эмульгирующийся концентрат, водная или жидкая текучая форма, суспензионный концентрат или любая из общепринятых препаративных форм, в которой применяются агенты, предназначенные для борьбы с насекомыми, и в полевых условиях смешаны в резервуаре с водой или другой недорогой жидкостью для применения в виде жидкой смеси для опрыскивания. Приготовленные композиции индивидуальных действующих веществ также могут применяться последовательно.

Композиция по изобретению предпочтительно может применяться в виде приманки, включающей синергетически эффективное количество комбинации антагониста нейронных натриевых каналов и одного или нескольких соединений, выбранных из группы А, и твердую или жидкую съедобную пищевую субстанцию. Предпочтительная композиция в виде приманки может содержать примерно от 0,01 мас.% до 20 мас.% действующих веществ, предпочтительно антагониста нейронных натриевых каналов в комбинации с гидраметилноном.

Согласно существующей практике композиция по изобретению может наноситься на листья или стебли растений или в места обитания насекомого или в естественную среду насекомого, имеющего санитарно-гигиеническое значение, в виде разбавленного раствора для опрыскивания, приготовленного из любой из перечисленных выше препаративных форм. Соотношение основных действующих веществ в композиции по изобретению составляет примерно 1 мас./ч. антагониста нейронных натриевых каналов примерно на 0,01-100 мас./ч. одного или нескольких соединений, выбранных из группы А.

Композиции по изобретению представляют собой инсектицидные композиции с увеличенной инсектицидной активностью, и они особенно предпочтительны для борьбы с сельскохозяйственными вредителями и вредителями садов, насекомыми, имеющими санитарно-гигиеническое значение, или вредителями древесины. Эти композиции обладают высокой эффективностью в отношении защиты от поражения насекомыми выращиваемых и дающих урожай растений, включая бобовые культуры, такие как соя, луцильные сорта фасоли, горох, фасоль стручковая восковая и т.п., а также хлопчатник, кормовые культуры, капустные культуры, зеленые овощные культуры, табак, хмель, томаты, картофели, цветущие декоративные растения, такие как хризантемы, лозные культуры, такие как виноград, тыква крупноплодная, тыква обыкновенная или дыня, и фруктовые деревья, такие как вишня, персик, яблоня или цитрусовые.

Установлено, что синергетическая инсектицидная композиция по изобретению обладает высокой активностью в отношении широкого спектра насекомых, относящихся к отрядам чешуекрылых и жесткокрылых, таких как *Helicoverpa zea* (коробочный червь), *Heliothis virescens* (совка), *Leptinotarsa decemlineata* (колорадский жук), *Diabrotica* spp. (блошка длинноусая) и т.п.

Предпочтительно композиция по изобретению может применяться в профилактических целях и для уничтожения насекомых, имеющих санитарно-гигиеническое или медицинское значение, таких как, представители отрядов *Diptera* (двукрылые), например, комнатные мухи, комары или т.п.; *Hymenoptera* (перепончатокрылые), например, муравьи, паразитирующие осы, осы или т.п.;

Blattaria (таракановые), например, тараканы или т.п.

Кроме того, композиции по изобретению предпочтительно могут применяться в профилактических целях и для уничтожения питающихся древесиной насекомых, таких как термиты (*Isoptera*), муравей-древоточец (*Hymenoptera*), разрушающие древесину жуки (*Coleoptera*) или т.п.

Эти и другие преимущества изобретения могут стать очевидными из приведенных ниже примеров. Эти примеры даны исключительно с целью иллюстрации изобретения и не направлены на ограничение его объема.

Пример 1. Оценка синергетического инсектицидного действия комбинации антагониста нейронных натриевых каналов и второго инсектицида.

В этом эксперименте применяли гусениц *Helicoverpa zea* (коробочный червь), *Heliothis virescens* (совка) и устойчивых к пиретроидам гусениц *Heliothis virescens* лабораторного разведения. Устойчивая к пиретроидам линия *H. virescens* была получена из PEG-ЛИНИИ [Campanola и Plall, Proceedings of Beltwide Cotton Conference (1988)].

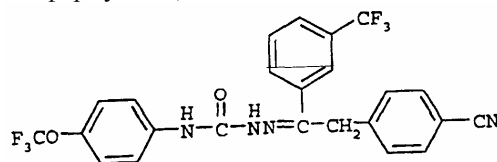
Листья хлопчатника погружают на 3 с в водно-ацетоновые растворы 1:1 (об./об.) тестируемого соединения или растворы, включающие комбинацию тестируемых соединений. После погружения листьям дают высохнуть на воздухе в течение 2-3 ч. В качестве арен для проведения опытов используют пластиковые планшеты для биологического анализа, содержащие ряд открытых лунок (4,0x4,0x2,5 см). В каждую лунку помещают отрезанный кусочек обработанного листа, увлажненный ватный стоматологический тампон и одну гусеницу третьего возраста, накрывают прилипающим, имеющим отверстия для вентиляции, прозрачным пластиковым полотном и выдерживают при постоянном флуоресцентном освещении при температуре примерно 27°C в течение заранее определенного периода времени. Гибель/смертность гусениц оценивают через 5 дней после обработки. Все эксперименты повторяют 4-5 раз, используя 16-32 гусеницы на обработку согласно рандомизированной полной схеме эксперимента. С помощью общепринятого пробит-логарифмического анализа определяют значение LC_{50} для каждой обработки.

С использованием описанного выше протокола антагонист нейронных натриевых каналов (соединение А) может быть оценен индивидуально в дозах 0,1 част./млн, 1,0 част./млн и 10,0 част./млн и в сочетании с 1,0 част./млн второго инсектицида. В табл. I представлены применяемые варианты обработок.

Таблица I

Второе действующее вещество	Дозы (част./млн)	Соединение А ¹			
		Дозы			
		част./млн	част./млн	част./млн	част./млн
циперметрин	0	0	0,1	1,0	10,0
	1,0	0	0,1	1,0	10,0
амитраз	0	0	0,1	1,0	10,0
	1,0	0	0,1	1,0	10,0
фипронил	0	0	0,1	1,0	10,0
	1,0	0	0,1	1,0	10,0
ацетамиприд	0	0	0,1	1,0	10,0
	1,0	0	0,1	1,0	10,0
спиносад	0	0	0,1	1,0	10,0
	1,0	0	0,1	1,0	10,0
тiodикарб	0	0	0,1	1,0	10,0
	1,0	0	0,1	1,0	10,0

¹Соединение А. Соединение формулы Ia, являющееся антагонистом нейронных натриевых каналов



(Ia)

Пример 2. Оценка синергетического инсектицидного действия комбинации антагониста нейронных натриевых каналов и амидиногидразона.

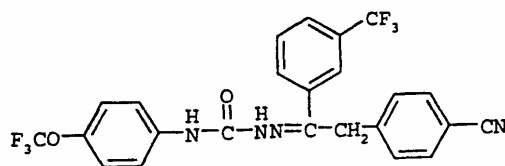
В этом эксперименте используют взрослых самцов рыжего таракана (*Blattella germanica*). Для каждого опыта по 4,0 г измельченного корма для собак Purina Dog Chow (Hi-Pro Glo®) обрабатывают уксусным раствором тестируемого соединения индивидуально или в сочетании со вторым тестируемым соединением. После обработки уксус выпаривают и обработанный собачий корм помещают в пластмассовую чашку вместимостью 3/4 унции, которую помещают в убежище, сделанное из сложенных листов промокатальной бумаги, в пластмассовом ящике (16" длиной x 11" шириной x 6" высотой). В пластмассовый ящик (арена для проведения опытов) также вносят флакон с узким горлом вместимостью 1 унция, в отверстие которого помещают 2 стоматологических тампона. Таким же образом готовят контрольный ящик, в котором используют такой же собачий корм, обработанный только чистым, применяемым в качестве реагента уксусом. Каждый опыт повторяют трижды. На каждую арену для проведения опытов запускают по 20 здоровых взрослых самцов тараканов, выращенных в инсектарии. Арены для проведения опытов хранят при температуре 76°F и методом визуальной оценки ежедневно определяют смертность. Полученные данные приведены в таблице II.

Таблица II

Тестируемое соединение	Концентрация действующего вещества в %	Смертность, %					
		Количество дней после обработки					
		3	4	5	6	7	8
А ¹	0,05	0	0	0	0	0	0
А	0,10	1,7	11,7	11,7	11,7	18,3	18,3
А	0,50	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Б ²	1,00	0	5,0	28,3	71,7	90,0	93,3
А + Б	0,05 + 1,0	0	20,0	41,7	81,7	95,0	98,3
А + Б	0,10 + 1,0	0	21,7	51,7	88,3	95,0	95,0
А + Б	0,50 + 1,0	16,7	58,3	80,0	95,0	98,3	100,0
контроль	0	0	1,7	3,3	3,3	3,3	5,0

¹Соединение А - соединение формулы Ia, являющееся антагонистом нейронных натриевых каналов

²Соединение Б обозначает гидрамилон



(Ia)

Как видно из данных, представленных в табл. II, комбинации антагониста нейронных натриевых каналов и инсектицида из класса амидиногидразонов обладают синергетическим инсектицидным действием.

Пример 3. Оценка синергетического инсектицидного действия комбинации антагониста нейронных натриевых каналов и рекомбинантного вируса ядерного полиэдроза, который обладает способностью экспрессировать инсектицидный токсин.

В этом опыте используют гусениц *Helicoverpa zea* (коробочный червь) лабораторного разведения. Тестируемые соединения растворяют в смеси ацетон/вода 1:1 (об./об.). В качестве арены для проведения опытов используют пластиковые планшеты (фирма C-D International, Питман, штат Нью-Джерси). Каждый планшет имеет по 32 открытые лунки размером 4,0 x 4,0 x 2,5 см. В каждую лунку вносят порцию (5 мл) искусственной среды на основе проростков пшеницы-соевой муки (фирма Southland Products, Лейк-Вилладж, штат Арканзас). После затвердевания среды 0,4 мл раствора тестируемого соединения наносят с помощью пипетки на поверхность среды в каждую лунку. Тестируемые растворы равномерно распределяют по поверхности среды, подняв планшет и осторожно покачивая его из стороны в сторону. Затем планшеты держат в вентилируемом помещении в течение примерно 2 ч до тех пор, пока вода не перестает собираться в капли на поверхности планшетов. Затем на поверхность среды в каждую лунку помещают по 1 гусенице *H. zea* 4-дневного возраста. После внесения гусениц каждую лунку накрывают прилипающим прозрачным пластиковым полотном, имеющим отверстия для вентиляции.

Все арены для проведения опытов выдерживают при постоянном флуоресцентном облучении и температуре примерно 27°C в течение всего времени опыта. Смертность гусениц определяют через 2, 3, 4 и 7 дней после обработки. Гусеница считается погибшей, если она не передвигается вообще или практически не передвигается даже после встряхивания планшета со средой. Для каждой обработки используют всего по 32 насекомых. Полученные данные приведены в табл. III.

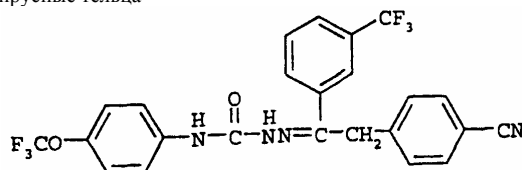
Таблица III

Тестируемое соединение	Концентрация действующего вещества	Смертность, %			
		Количество дней после обработки			
		2	3	4	7
A ¹	0,1 част./млн	43,8	46,9	53,1	53,1
B ²	1000 ОБ ³ /мл	3,1	34,4	50,0	62,5
B	500 ОБ/мл	0,0	9,4	18,8	40,6
B	100 ОБ/мл	3,1	3,1	3,1	15,6
A + B	0,1 + 1000	87,5	90,6	93,8	96,9
A + B	0,1 + 500	75,0	78,1	84,4	87,5
A + B	0,1 + 100	62,5	75,0	75,0	78,1
контроль	0	3,1	3,1	3,1	3,1

¹Соединение А - соединение формулы Ia, являющееся антагонистом нейронных натриевых каналов

²Соединение Б обозначает HzNPV-AaIT, вирус ядерного полиэдроза *Helicoverpa zea*, который экспрессирует инсектицидный токсин из *Androctonus australis*

³ОБ обозначает включенные вирусные тельца

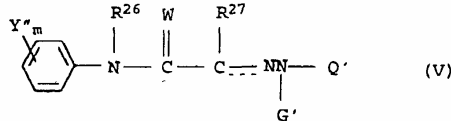
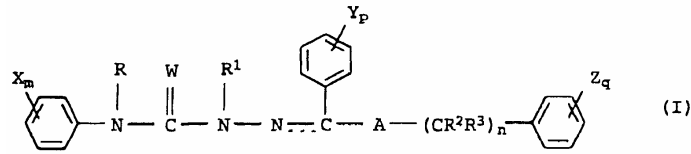


(Ia)

Из представленных в табл. III данных видно, что комбинации антагониста нейронных натриевых каналов и рекомбинантного вируса ядерного полиэдроза, который обладает способностью экспрессировать инсектицидный токсин, обладают синергетическим инсектицидным действием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инсектицидная композиция, включающая антагонист нейронных натриевых каналов формулы I или V



где А обозначает CR_4R_5 или NR_6 ;

W обозначает O или S;

X, Y и Z, каждый независимо друг от друга, обозначает H, галоген, OH, CN, NO_2 , C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галоалкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_6 алкенилокси или сульфоилокси; C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, C_1 - C_3 алкокси или C_3 - C_6 циклоалкил; C_1 - C_6 алкоксикарбонил, C_3 - C_6 циклоалкилкарбонилокси, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси; аминокарбонилокси, необязательно замещенный одной или несколькими C_1 - C_3 алкильными группами;

C_1 - C_6 алкоксикарбонилокси; C_1 - C_6 алкилсульфоилокси; C_2 - C_6 алкенил; или $NR_{12}R_{13}$;

m, p и q, каждый независимо друг от друга, обозначает целое число 1, 2, 3, 4 или 5;

n обозначает целое число 0, 1 или 2;

R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , каждый независимо друг от друга, обозначает H или C_1 - C_4 алкил;

R_6 обозначает H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, C_1 - C_6 алкоксиалкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкилкарбонил, C_1 - C_6 алкоксикарбонил, C_1 - C_6 алкилтио или C_1 - C_6 галоалкилтио;

R_{12} и R_{13} , каждый независимо друг от друга, обозначает H или C_1 - C_6 алкил;

Y'' обозначает H; галоген; CN; SCN; C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, NO_2 , CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 алкилтио, фенил, галофенил, C_1 - C_4 алкилсульфонил, C_1 - C_4 галоалкилсульфонил или C_1 - C_4 алкоксикарбонил; C_2 - C_4 алкенил; C_2 - C_4 галоалкенил; C_2 - C_4 алкинил; C_2 - C_4 галоалкинил; C_3 - C_6 циклоалкил; C_3 - C_6 галоциклоалкил; фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, NO_2 , C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галоалкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкокси, C_1 - C_4 алкилтио, C_1 - C_4 алкилсульфонил или C_1 - C_4 галоалкилсульфонил; C_1 - C_4 алкилкарбонил; C_1 - C_4 галоалкилкарбонил; или $NR_{28}R_{29}$;

G' обозначает фенил, необязательно замещенный одной или несколькими одинаковыми или различными группами, выбранными из Y'';

5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранного из 0 или 1 атома кислорода, 0 или 1 атома серы и 0, 1 или 2 атомов азота, где указанное 5-членное гетероароматическое кольцо присоединено через атом углерода и необязательно замещено одной или несколькими одинаковыми или различными группами, выбранными из Y''; или

6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранного из 0 или 1 атома кислорода, 0 или 1 атома серы и 0, 1 или 2 атомов азота, где указанное 6-членное гетероароматическое кольцо присоединено через атом углерода и необязательно замещено одной или несколькими одинаковыми или различными группами, выбранными из Y'';

Q' обозначает H; C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_6 алкоксикарбонил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из ряда, включающего галоген, CN, NO_2 , C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галоалкил, C_1 - C_4 алкилсульфонил или C_1 - C_4 алкилсульфинил; C_2 - C_6 алкенил; C_2 - C_6 алкинил; или фенил, необязательно замещенный 1-3 одинаковыми или различными группами, выбранными из X'';

R_{26} , R_{27} , R_{28} и R_{29} , каждый независимо друг от друга, обозначает H или C_1 - C_4 алкил; и пунктирная линия конфигурации $C=N$ обозначает двойную связь или простую связь; или его стереоизомер,

и соединение, выбранное из группы А, включающей:

1) пиретроиды, выбранные из группы, включающей циперметрин, цигалотрин, цифлутрин, перметрин;

- 2) соединения пиретроидного типа, выбранные из группы, включающей этофенпрокс и силафлуофен;
- 3) рекомбинантный вирус ядерного полиэдроза, который обладает способностью экспрессировать токсин для насекомых HzNPV-AaIT;
- 4) фосфорорганические соединения, выбранные из группы, включающей профенофос, ацефат, сулпрофос, малатион, диазинон, паратион-метил и тербуфос;
- 5) соединения из класса карбаматов, выбранные из группы, включающей метомил, тиодикарб и фенотиокарб;
- 6) соединения из класса формамидинов, выбранные из группы, включающей амитраз, хлордиформ, гидраметилнон и хлорфенамидин;
- 7) соединения из класса макроциклических лактонов, выбранные из группы, включающей спиносад, авермектин, эмабектин, милбемектин, немадектин или оксидектин;
- 8) аминогидразоновое соединение гидраметилнон;
- 9) антагонисты ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты), выбранные из группы, включающей фипронил и эндосульфат;
- 10) соединения, являющиеся лигандами ацетилхолинового рецептора, выбранные из группы, включающей имидаклоприд, ацетамиприд, нитенпирам и тиаметоксам, в количествах, обладающих синергетической активностью.
2. Композиция по п.1, в которой антагонист нейронных натриевых каналов представляет собой соединение формулы I и пунктирная линия конфигурации $C \cdots N$ обозначает двойную связь.
3. Композиция по п.2, в которой
 W обозначает O;
 X обозначает 4-трифторметокси;
 Y обозначает 3-трифторметил;
 Z обозначает 4-CN;
 A обозначает CH_2 ;
 n обозначает 0;
 m, p и q каждый обозначает 1;
 R и R_1 каждый обозначает H;
 Z' обозначает Cl.
4. Композиция по пп.1-3, в которой соединение, выбранное из группы A, представляет собой гидраметилнон.
5. Композиция в виде приманки, содержащая от 0,01 до 20 мас.% антагониста нейронных натриевых каналов формулы I по пп.1-3 в сочетании с гидраметилноном.
6. Композиция по пп.1-5, в которой действующие вещества присутствуют в следующем массовом соотношении: 1 часть антагониста нейронных натриевых каналов формулы I по пп.1-3 и 0,01-100 частей соединения из группы A по п.1.
7. Способ борьбы с насекомыми, предусматривающий контактирование насекомого с композицией по пп.1-6.
8. Способ защиты растения от поражения и нападения насекомых, предусматривающий обработку листьев или стебля растения обладающим синергетической активностью количеством композиции по любому из пп.1-6.
9. Способ по п.7 или 8, где насекомых выбирают из представителей отрядов Diptera (двукрылые), Hymenoptera (перепончатокрылые), Blattaria (таракановые), Isoptera (термиты) и Coleoptera (жесткокрылые).

