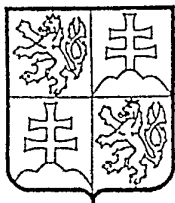


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 742

(21) Číslo přihlášky : 7909-88.B

(22) Přihlášeno : 01 12 88

(30) Prioritní data :
02 12 87 - GB - 87/28235

(40) Zveřejněno : 18 03 92

(47) Uděleno : 24 06 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 12 08 92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

A 01 N 43/653
C 07 D 249/08

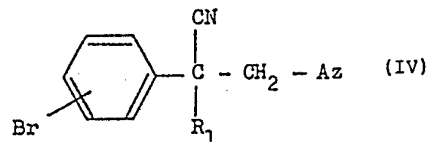
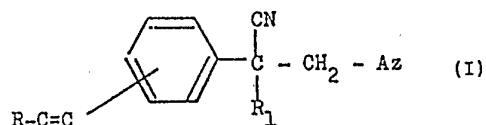
(73) Majitel patentu : SANDOZ A.G., BASEL (CH)

(72) Původce vynálezu : SCHNEIDER RUPERT dr., RIEHEN (CH)

(54) Název vynálezu : Nové azolové sloučeniny

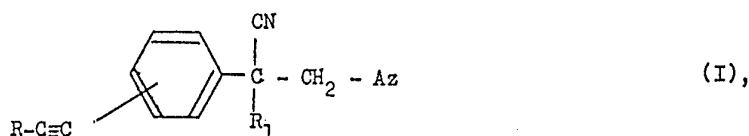
(57) Anotace :

Řešení se týká derivátu azolu obecného vzorce I, kde R_1 je C_{1-5} alkyl, R je fenyl a Az je 1,2,4-triazol-1-yl a fungicidního prostředku, který ji jako účinnou složku obsahuje. Sloučenina obecného vzorce I se podle vynálezu připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV, kde R₁ a Az mají shora uvedený význam, s acetylenem obecného vzorce V, kde R má shora uvedený význam.



Předložený vynález se týká nových azolových derivátů, fungicidního prostředku, který je obsahuje jako účinnou složku, a způsobu přípravy této účinné složky.

Fungicidní prostředek obsahuje jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I



kde R_1 je C_{1-5} alkyl,

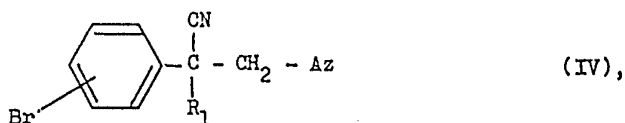
R je fenyl a

Az je 1,2,4-triazol-1-yl.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují jedno nebo více chirálních center. Takové sloučeniny se obvykle připraví ve formě racemické směsi nebo směsi diastereoisomerů. Avšak tyto i ostatní směsi lze popřípadě rozdělit úplně nebo částečně na individuální isomery nebo požadované směsi isomerů metodami známými ze stavu techniky.

Skupina $R-C\equiv C$ je s výhodou v poloze 4.

Sloučeniny obecného vzorce I se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



kde R_1 a Az mají shora uvedený význam, s acetylenem obecného vzorce V



kde R má shora uvedený význam.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V se obvykle provádí v přítomnosti katalytických množství palladiového katalyzátoru, jako je bis-/trifenylfosfin/-palladium-dichlorid nebo tetrakis-/trifenylfosfin/-palladium/0/ a jodidu měďného v aminu, jako je diethylamin, triethylamin nebo piperidin.

Vhodná reakční teplota se pohybuje v rozmezí od teploty místnosti do teploty reakční směsi, s výhodou se pracuje při zvýšené teplotě, například mezi 80 do 100 °C.

Sloučeniny podle vynálezu lze z reakční směsi, ve které byly připraveny, izolovat běžnými postupy. Sloučeniny lze získat ve volné formě soli nebo ve formě komplexu s kovem, například jako sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou, jako je hydrochlorid nebo jako alkoholát, například ethanolát sodný, nebo ve formě komplexu s kovem, například s kovem jako je měď a zinek a s anionty, jako je chlorid, sulfát a nitrát.

Sloučeniny obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě zemědělsky přijatelných solí nebo komplexů s kovy jsou použitelné jako fungicidy pro potírání fytopathogenních plísní. Jejich vhodný fungicidní účinek se stanoví testy in vivo s testovanými koncentracemi od asi 0,0008 do 0,05 % proti rzi fazolové (*Uromyces appendiculatus*) na popínavých fazolích, proti ostatním rzím (jako je *Hemileia*, *Puccinia*) na kávě, pšenici, proti padlí na okurkách (*Erysiphe cichoracearum*) a proti ostatním plísním (*E. graminis* f. sp. *tritici*,

E. graminis f. sp. *hordei*, *Podosphaera leucotricha*, *Uncinula necator*) na pšenici, ječmeni, jablkách a vinné révě. Další zajímavé účinky byly mimo jiné pozorovány in vitro proti sněti kukuřičné (*Ustilago maydis*) a in vivo proti *Rhizoctonia solani* na bavlně a zejména proti kmenům *Botrytis* na fazolích, rajčatech, pepřovníkovitých rostlinách a vinné révě. Mnohé ze sloučenin podle vynálezu mají vynikající snášenlivost vůči rostlinám a systemický účinek. Sloučeniny podle vynálezu se proto hodí k ošetřování rostlin, semen a půdy, kde hubí fytopathogenní plísňe, například *Basidiomycetes* řádu *Uredinales*, jako je *Puccinia* spp, *Hemileia* spp, *Uromyces* spp; *Ascomycetes* řádu *Erysiphales*, jako je *Erysiphe* spp, *Podosphaera* spp, a *Uncinula* spp; jakož i *Phoma*; *Helminthosporium*; *Deuteromycetes*, jako je *Pyricularia*, *Pellicularia* (= *Corticium*), *Thielaviopsis*, *Stereum* spp a *Botrytis*.

Množství sloučeniny podle vynálezu, které se aplikuje, závisí na mnoha různých faktorech, jako je použitá sloučenina, subjekt ošetřování (rostlina, půda, semena), typ ošetření (například polévání, postřikování, rozprašování, poprašování, hnojení), účel ošetření (profylaxe nebo terapie), typ plísně, která má být hubena a aplikační doba.

Obecně se dostačujících výsledků dosáhne aplikací sloučenin podle vynálezu v množství od asi 0,0005 až 2,0, s výhodou asi 0,01 až 1 kg/ha, v případě ošetřování rostlin nebo půdy; například 0,04 až 0,500 kg účinné látky na 1 hektar u plodin jako jsou obiloviny, nebo v koncentracích 4 až 50 g účinné látky na 100 litrů u plodin, jako je ovoce, vinná réva a zelenina (při aplikačním objemu od 300 do 1 000 l/ha - v závislosti na velikosti a objemu listů plodin - což je ekvivalentní aplikační dávce přibližně 40 až 500 g/ha). Ošetření se popřípadě může opakovat, například v intervalech 8 až 30 dnů.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I mají účinek na *Botrytis*, který je podobný jako účinek iprodionu, přičemž sloučeniny obecného vzorce I jsou také účinné na kmeny, které jsou resistantní na iprodion.

Pokud se použijí sloučeniny podle vynálezu k ošetřování semen, dostačujících výsledků se dosáhne obecně použitím sloučenin v množství od asi 0,05 do 0,5, s výhodou asi 0,1 až 0,3 g/kg semen.

Výrazem půda se zde rozumí jakékoliv vhodné růstové médium, ať už přírodní nebo umělé.

Sloučeniny podle vynálezu lze užít u velkého počtu plodin, jako jsou sojové boby, káva, dekorativní rostliny (mezi jiným pelargonie, růže), zelenina (například hrách, okurky, celer, rajčata a bobové rostliny), cukrová řepa, cukrová třtina, bavlna, len, kukuřice, vinná réva, malvice a peckovice (například jablka, hrušky, švestky) a obiloviny (například pšenice, oves, ječmen, rýže).

Vzhledem k tomu, že se mnohé ze sloučenin podle vynálezu dobře snášejí s plodinami, lze je použít pro fungicidní ošetření, kde je žádoucí nebo vhodná dobrá snášenlivost s plodinami, například u ovoce, jako jsou jablka a grepy. Mnohé ze sloučenin podle vynálezu mají také značný kurativní účinek.

Obzvláště příznivých výsledků se dosáhne použitím sloučenin obecného vzorce I, které mají jeden, více a s výhodou všechny následující znaky:

skupina C=CR je v poloze 4,

R je fenyl,

R₁ je CH₃, C₂H₅, nC₃H₇

Az je 1,2,4, triazol-1-yl.

Předložený vynález také zahrnuje fungicidní prostředky, které obsahují jako fungicidně účinnou látku sloučeninu podle vynálezu ve volné formě, nebo ve formě zemědělsky přijatelné soli nebo ve formě komplexu spolu se zemědělsky přijatelným ředidlem. Tyto prostředky se připraví obvyklým způsobem, například smísením sloučeniny podle vynálezu s ředidlem, popřípadě s dalšími přísadami, jako jsou povrchové aktivní činidla.

Výrazem ředidlo, jak se zde používá, se rozumí kapalné nebo pevné zemědělsky přijatelné látky, které lze přidávat k účinným látkám, čímž se dosáhne jejich snadnější nebo lepší aplikační formy, popřípadě se účinná látka zředí na vhodnou a požadovanou sílu účinku. Příklady takových ředidel jsou talek, kaolin, diatomická hlínka, xylen nebo voda.

Speciální přípravky používané ve sprejové formě, jako jsou ve vodě dispergovatelné koncentráty nebo smáčitelné prášky, mohou obsahovat povrchově aktivní činidla, jako smáčecí a dispergační činidla, například kondenzační produkt formaldehydu s naftalensulfonátem, alkylarylsulfonát, ligninsulfonát, alkylsulfát z mastného alkoholu, ethoxylovaný alkylfenol a ethoxylovaný mastný alkohol.

Obecně přípravky obsahují od 0,01 do 90 % hmot. účinné látky, od 0 do 20 % zemědělsky přijatelné povrchově aktivní látky a od 10 do 99,99 % ředidla nebo ředidel. Koncentrované formy přípravků, například emulgovatelné koncentráty, obsahují obecně od asi 2 do 90 %, s výhodou od asi 5 do 70 % hmot. účinné látky. Aplikační formy přípravků obsahují obvykle od 0,0005 do 10 % hmot. sloučeniny podle vynálezu jako účinné látky, typické rozprašovací suspenze mohou například obsahovat od 0,0005 do 0,05, například 0,0001, 0,002 nebo 0,005 % hmot. účinné látky.

Kromě obvyklých ředidel a povrchově aktivních látek mohou směsi podle vynálezu obsahovat další přídavné látky se speciálními účinky, například stabilizátory, deaktivátory (pro pevné přípravky nebo povrchově aktivní nosiče), činidla pro zlepšení adheze k rostlinám, inhibitory korose, protipěnicí činidla a barviva. Navíc mohou být v přípravcích přítomné další fungicidy s obdobným nebo doplňujícím fungicidním účinkem, například síra, chlorothalonil, eupraren, guanidinový fungicid, jako guazatin, dithiokarbamáty, jako mancozeb, maneb, zineb, propineb, trichlormethansulfenylftalimidy a analogy, jako je captan, captafol a folpet, benzimidazoly, jako jsou carbendazim, benomyl, nebo ostatní příhodně působící látky, jako jsou insekticidy. Dále jsou uvedeny přípravky fungicidů pro rostliny:

a) Smáčitelný prášek

10 dílů sloučeniny podle vynálezu se smísí a mele se 4 díly jemného syntetického kyslíčnicku křemičitého, 3 díly laurylsulfátu sodného, 7 díly ligninsulfonátu sodného a 66 díly jemně rozmělněného kaolinu a 10 díly diatomické hlínky až na velikost částic okolo 5 mikrometrů. Vzniklý smáčitelný prášek se před použitím ředí vodou, čímž se připraví postřikovací roztok, který se může použít jako postřik na listy, jakož i k zalévání kořenů.

b) Granule

Do 94,5 dílů hmot. křemenného písku v mixeru se nastříká 0,5 dílů hmot. pojiva (neionogenní tensid) a vše se důkladně promísí. Potom se přidá 5 dílů hmot. sloučeniny podle vynálezu a znovu se pečlivě míchá, až se získá granulát s velikostí částic v rozmezí od 0,3 do 0,7 mm. Granule lze aplikovat do půdy v sousedství rostlin, které mají být ošetřeny.

c) Emulsní koncentrát

10 dílů hmot. sloučeniny podle vynálezu se smísí s 10 díly hmot. emulgátoru a 80 díly hmot. toluenu. Koncentrát se zředí vodou na požadovanou koncentraci.

d) Povlak na semena

45 dílů sloučeniny podle vynálezu se smísí s 1,5 díly aduktu diamylfenoldekoglykol-etheru a ethylenoxidu, 2 díly vřetenového oleje, 51 díly jemného talku a 0,5 díly barviva rhodaninu B. Směs se rozele v mlýnu při 10 000 otáčkách za minutu, až se připraví částice o střední velikosti částic méně než 20 mikrometrů. Vzniklý suchý prášek má dobrou přilnavost.

vost a může se aplikovat na semena, například mísením v pomalu se otáčející nádobě po dobu 2 až 5 minut.

Následující příklady blíže objasňují předložený vynález. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia. Hodnoty R_f se získají pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu, pokud není uvedeno jinak.

Konečné produkty

Příklad 1

2-kyan-2- 4-(fenylethynyl)fenyl -1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan

Směs 3,1 g (0,01 mol) 2-kyan-2-(4-bromfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butanu, 1,6 g (0,015 mol) fenylacetyleny, 0,05 g tetrakis-(trifenylfosfin)palladium(O), 0,1 g jodiidu měďného a 0,2 g trifenylfosfinu v 50 ml triethylaminu se míchá 2 hodiny při 90 °C v atmosféře dusíku. Reakční směs se zahustí odpařením ve vakuu vodní vývěvy a zbytek se smísí se 150 ml toluenu. Vzniklý roztok stále v sobě obsahující pevnou fázi, se promyje vodou (třikrát), vysuší se a odpaří za vzniku olejovitého zbytku, který pomalu tuhne. Ten se může čistit rekrystalizací ze směsi petroetheru a toluenu (7 : 3) nebo chromatografií na koloně silikagelu za použití methylenchloridu a methanolu (98 : 2) jako elučního činidla.

Takto připravená sloučenina č. 1 uvedená v názvu má teplotu tání 127 až 129 °C.

Příklad 2

Způsobem podle příkladu 1 se získají další sloučeniny obecného vzorce I z odpovídající 4-bromfenylové sloučeniny obecného vzorce IV a z acetylenové sloučeniny obecného vzorce V (kde R_a je R), které jsou shrnuty v tabulce A.

TABULKA A

Sloučeniny obecného vzorce I, kde skupina R-C≡C je v poloze 4

sloučenina	R	R ₁	Az	R _f /t. t.
1	fenyl	C ₂ H ₅	Tr ^{1/}	127 až 129 °C
2.1	fenyl	CH ₃	Tr	104 °C
2.2	fenyl	nC ₃ H ₇	Tr	63 °C
2.3	fenyl	nC ₄ H ₉	Tr	kapalina R _f 0,4 ^{3/}
2.4	fenyl	nC ₄ H ₉	Im ^{2/}	kapalina R _f 0,25 ^{3/}
2.5	fenyl	nC ₅ H ₁₁	Tr	kapalina R _f 0,45 ^{4/}
2.6	fenyl	nC ₅ H ₁₁	Im	kapalina R _f 0,4 ^{4/}
2.7	fenyl	iC ₃ H ₇	Tr	138 °C
2.8	fenyl	2-C ₄ H ₉	Tr	kapalina R _f 0,3 ^{3/}
2.9	fenyl	-CH ₂ -CH=CH ₂	Tr	85 °C
2.10	HO-C(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	Tr	134 °C
2.11	fenyl	-CH ₂ -CHCl-CH ₂ Cl	Tr	kapalina R _f 0,35 ^{5/}
2.12	fenyl	-CH ₂ (3-pyridyl)	Tr	kapalina R _f 0,35 ^{6/}
2.13	fenyl	-CH(CH ₃)-CH=CH ₂	Im	R _f 0,25 ^{4/}

sloučenina	R	R ₁	Az	Rf/ t. t.
2.14	fenyl	-CH(CH ₃)-CH=CH ₂	Tr	Rf 0,45 ^{5/}
2.15	fenyl	-(CH ₂) ₂ -CH=CH ₂	Tr	Rf 0,3 ^{3/}
2.16	fenyl	-(CH ₂) ₃ -CH=CH ₂	Tr	Rf 0,25 ^{3/}
2.17	CH ₃ O-C(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	Tr	Rf 0,5 ^{5/}
2.18	fenyl	-CH ₂ (2-furyl)	Tr	Rf 0,45 ^{4/}
2.19	fenyl	-CH ₂ (2-thienyl)	Tr	154 °C
2.20	fenyl	-CH ₂ -(2-furyl)	Im	Rf 0,25 ^{7/}
2.21	fenyl	-CH ₂ -(4-Cl-fenyl)	Im	Rf 0,15 ^{5/}
2.22	fenyl	-CH ₂ -(4-Cl-fenyl)	Tr	Rf 0,25 ^{3/}
2.23	fenyl	cyklopentyl	Tr	Rf 0,37 ^{3/}
2.24	nC ₄ H ₉	cyklopentyl	Tr	Rf 0,38 ^{3/}
2.25	fenyl	fenyl	Tr	
2.26	terc.butyl	cyklopentyl	Tr	123 °C

1/ = 1,2,4-triazol-1-yl

2/ = imidazol-1-yl

3/ = eluční činidlo CH₂Cl₂/CH₃OH 98 : 2

4/ = eluční činidlo CH₂Cl₂/CH₃OH 95 : 5

5/ = eluční činidlo CH₂Cl₂/CH₃OH 97 : 3

6/ = eluční činidlo CH₂Cl₂/CH₃OH 9 : 1

7/ = eluční činidlo hexan/acetone 1 : 1

Následující tabulka B uvádí fungicidní účinnost reprezentativních sloučenin podle vynálezu ve srovnání s fungicidní účinností strukturního analogu z evropské patentové přihlášky č. 145 294.

TABULKA B

Širokospektrální fungicidní účinnost (EC90 v ppm ú. s.)^a

Houba, plíseň	Rostlina	Sloučenina číslo			EP 145294 ^b
		2.7	2.8	2.1	
Erysiphe	okurka	0,5	0,5	0,5	24
Podosphaera	jabloň	2	2	2	19
Erysiphe	pšenice	3	10	3	6
Uncinila	réva	2	3	2	16
Venturia	jabloň	3	3	2	15
Uromyces	fazol	0,5	0,5	0,5	0,5

Houba, plíseň	Rostlina	Sloučenina číslo			EP 145294 ^b
		2.7	2.8	2.1	
Puccinia	pšenice	11	12	10	10
Septoria	pšenice	28	39	9	992
Helminthosporium	ječmen	64	77	19	999
Pyrenophora	ječmen	12	9	9	525
Pyricularia	rýže	53	57	78	52
Botritis	fazol			97	

- a) Hodnoty EC90 jsou zaznamenány v ppm účinné složky (ppm ú. s.) jako koncentrace v inertním roztoku dávajícím 90 %ní fungicidní účinnost pro aplikaci postřikem.
- b) Sloučenina z EP 145294 je analogem sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₁ = isopropyl a Az = triazolyl, avšak skupina R-C≡C je nahrazena bromem.
- c) Rostlina se pěstuje ve směsi rašelina - písek v plastických květináčích o průměru 6 cm po 7 až 9 dní. Rostliny jsou potom postříkány kapalinou obsahující 0,0008%ní, 0,003%ní, 0,012%ní nebo 0,05%ní účinnou složku. Ošetření zahrnuje postřik listů s tím, že dochází k namáčení půdy či odtoku vody (28 ml postřiku na květináč). Po vysušení jsou rostliny naočkovány nebo poprášeny suspenzí nebo sbírkou spor a inkubovány po 7 dní ve vlhké inkubační komoře (60 až 100%ní relativní vlhkost) při teplotě 20 až 30 °C. Stupeň ataku hub se ocení vizuálně ve srovnání s neošetřenými podobně naočkovnými nebo poprášenými kontrolními vzorky a je vyjádřen v % pro danou koncentraci. Výsledky pro různé koncentrace jsou použity ke stanovení hodnoty EC90.

Příklad 3

2-kyan-2-(4-ethinylfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4-penten

Směs 3 g (9 mmol) 2-kyan-2- 4-(3-hydroxy-3-methyl)-but-1-in-1-yl)fenyl -1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4-pentenu a 1 g práškovaného NaOH v 60 ml toluenu se zahřívá 2 hodiny za míchání k varu v atmosféře dusíku. Reakční směs se potom úplně odpaří a zbytek se rozpustí v 200 ml CH₂Cl₂. Roztok se promyje vodou (třikrát 50 ml) a vysuší. Po odpaření rozpouštědla se získá tmavý lepkavý olej, který se chromatografuje na koloně silikagelu za použití CH₂Cl₂/CH₃OH jako elučního činidla. Rozpouštědlo se potom odpaří a získá se sloučenina 3 uvedená v názvu, teplota tání 64 °C (bezbarvé krystaly).

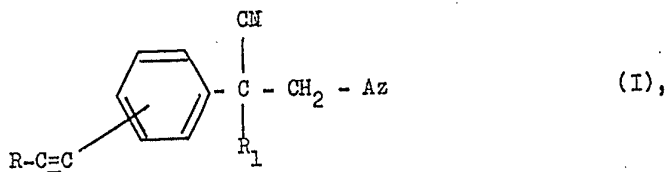
Příklad 4

2-kyan-2-(4-bromethinylfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4-penten

K 5 ml 10 % NaOH se při 0 °C za intenzivního míchání přidá 0,8 g bromu. Po odbarvení roztoku se přikape při 0 °C roztok 1 g 2-kyan-2-(4-ethinylfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4-pentenu v 3 ml dioxanu během několika minut. Reakční směs se potom míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, naleje do 100 ml vody, extrahuje diethyletherem, etherový extrakt se promyje vodou (třikrát), vysuší se a ether se odpaří. Zbytek se zahřívá 3 hodiny ve vysokém vakuu a při teplotě 50 až 60 °C. Získaná sloučenina uvedená v názvu má hodnotu Rf 0,75, za použití CH₂Cl₂/CH₃OH 9 : 1 jako elučního činidla (sloučenina 4).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Azolové deriváty obecného vzorce I



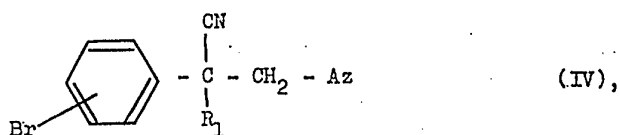
kde R_1 je C_{1-5} alkyl,

R je fenyl a

Az je 1,2,4-triazol-1-yl.

2. Sloučenina podle bodu 1 obecného vzorce I, kde $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}$ je v poloze 4 a R_1 , R a Az mají v bodě 1 uvedený význam.

3. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



kde R_1 a Az mají v bodě 1 uvedený význam,

s acetylenm obecného vzorce V



kde R má v bodě 1 uvedený význam.

4. Fungicidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, kde R_1 , R a Az mají v bodě 1 uvedený význam.

5. Fungicidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, kde $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}$ je v poloze 4 a R_1 , R a Az mají v bodě 1 uvedený význam.