



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 85550

(22) Заявено на 28.09.88

Приоритетни данни

(31) 3750 (32) 28.09.87 (33) CH
1333 11.04.88 CH(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10А на 24.12.93

(45) Отпечатано на 30.11.95

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 28.08.95

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег.

(73) Патентоприитежател(и):

CIBA-GEIGY AG, BASEL (CH)

(72) Изобретател(и):

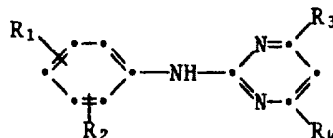
Adolf Hubele
Magden (CH)(74) Представител по индустриална
собственост:Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо Да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) 2-АНИЛИНО-ПИРИМИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Съединенията намират приложение в селското стопанство за растителна защита. Те имат формула



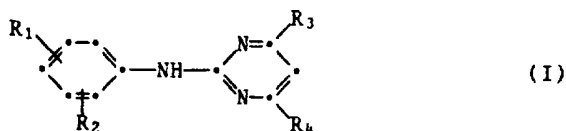
в която R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, халоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_2 -халогеналкил, C_1 - C_3 -алкокси или C_1 - C_3 -халогеналкокси; R_3 означава водород, C_1 - C_4 -алкил или заместен с халоген, хидрокси или циано C_1 - C_4 -алкил, циклопропил или до трикратно заместен с метил и/или халоген заместен циклопропил, като заместителите са еднакви или различни; R_4 е C_3 - C_6 -циклоалкил или трикратно заместен с метил и/или халоген C_3 - C_6 -циклоалкил, като заместителите са еднакви или различни.

20 претенции

**(54) 2-АНИЛИНО-ПИРИМИДИНОВИ
ПРОИЗВОДНИ****ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА**

Настоящото изобретение се отнася до нови 2-анилино-пиримидинови производни с формула I до получаване на тези вещества, както и до агрохимически средства, които като активно вещество съдържат най-малко едно от тези съединения. Изобретението се отнася също така до получаване на средствата и до употребата им за борба с вредители - вредни насекоми, повреждащи растенията микроорганизми и гъби.

Съединенията съгласно изобретението имат обща формула



в която R_1 и R_2 , независимо един от друг, означават водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_2 -халогеналкил, C_1 - C_3 -алкокси или C_1 - C_3 -халогеналкокси; R_3 е водород, C_1 - C_4 -алкил или заместен с халоген, хидрокси или циано C_1 - C_4 -алкил, циклопропил или до трикратно заместен с метил и/или халоген циклопропил, като заместителите са еднакви или различни; R_4 означава C_3 - C_6 -циклоалкил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен C_3 - C_6 -циклоалкил; включително техните кисели присъединителни соли и комплекси на металните соли. Под алкил, самостоятелно или като съставна част на друг заместител като халогеналкил, алкокси или халогеналкокси, трябва да се разбират, според броя на посочените въглеродни атоми, например метил, етил, пропил, бутил, както и техните изомери, например изопропил, изобутил, терт.-бутил или сек.-бутил, халоген, наречен също хал, означава флуор, хлор, бром или йод. Халогеналкил и халогеналкокси означават перхалогенирани остатъци, като например $CHCl_2$, CH_2F , CCl_3 , CH_2Cl , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2Br , C_2Cl_5 , $CHBr$, $CHBrCl$ и т.н., за предпочитане CF_3 . Циклоалкил, според броя на посочените въглеродни атоми, означава например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклохексил.

**ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ
НА ТЕХНИКАТА**

N-пиримидиниланилиновите съединения са известни. Така например съединения с N-2-пиримидинилна структура /1 и 2/ са описани като ефикасни срещу повреждащите растенията фунги. Познатите съединения обаче не биха могли да задоволят в пълна степен поставените от практиката изисквания.

**ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО**

Съединенията съгласно изобретението се различават от известните по въвеждането най-малко на един циклоалкилен остатък и други заместители в структурата на анилопиримидин, чрез което се постигат висока фунгицидна ефективност и инсектицидно действие. Съединенията с формула I при стайна температура са стабилни масла, смоли или твърди вещества с ценни микробицидни свойства. Те могат да се използват в селското стопанство превантивно или за борба с вредните за растенията микроорганизми. Биологично активните вещества с формула I, съгласно изобретението при ниски концентрации на приложение проявяват превъзходно инсектицидно и фунгицидно действие, съчетан с добра поносимост от растенията.

Изобретението се отнася както до свободните съединения с формула I, така и до техните присъединителни соли с неорганични и органични киселини, както и до техните комплекси с метални соли.

Солиите съгласно изобретението са поспециално присъединителни соли с неорганични и органични киселини, например халогеноводородни киселини, като хлоро-, бром- или йодоводородна, сярна, фосфорна, фосфориста, азотна киселина, или органични киселини като оцетна, трифлуороцетна, трихлороцетна, пропионова, гликолова, тиоцианова, млечна, янтарна, лимонена, бензоена, канелена, оксалова, мравчена, бензолсулфонова, р-толуолсулфонова, метансулфонова, салицилова, p-аминосалицилова, 2-феноксibenзоена, 2-ацетоксibenзоена или 1,2-нафталиндисулфонова киселина.

Комплексите на металните соли с формула I се състоят от поставената в основата органична молекула и неорганична или органична метална сол, например халогениди,

нитрати, сулфати, фосфати, ацетати, трифлуорацетати, трихлорацетати, пропионати, тартрати, сулфонати, салицилати, бензоати и т.н. на елементите от II основна група като калций и магнезий и от IV основна група като алуминий, калай или олово, както и от I-ва до VIII-ма подгрупи като хром, манган, желязо, кобалт, никел, мед, цинк и т.н. Предпочитат се елементите от подгрупата на IV-ти период. Металите могат да се намират при това в различни от подобаващите им валентности. Металните комплекси могат да бъдат едно- или многоядрени, т.е. могат да съдържат една или няколко молекулни части като свързани атоми.

Важна група от растителните фунгициди и инсектициди са тези с формула I, при които R_1 и R_2 означават водород.

Една особена група представляват съединенията с формула I, в които R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, халоген, C_1-C_3 -алкил, C_1-C_2 -халогеналкил, C_1-C_3 -алкокси или C_1-C_3 -халогеналкокси; R_3 е водород, C_1-C_4 -алкил или чрез халоген или цианозаместен C_1-C_4 -алкил; или R_4 е C_3-C_6 -циклоалкил или чрез метил или халогензаместен C_3-C_6 -циклоалкил.

Следните групи активнобиологични вещества са за предпочитане на базата на тяхната изразена микробицидна, по-специално растително-фунгицидна активност:

Група 1а: Съединения с формула I, където: R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, флуор, хлор, бромметил, етил, халогенметил, метокси, етокси или халогенметокси; R_3 е водород, метил, или чрез флуор, хром, бром или цианозаместен метил; етил, чрез флуор, хлор, бром или цианозаместен етил: *n*-пропил или сек.бутил; R_4 - C_3-C_6 -циклоалкил или чрез метил, флуор, хлор или бромзаместен C_3-C_6 -циклоалкил. От посочените по-горе съединения особено предпочитана група са тези, при които R_1 и R_2 са водород /група 1аа/.

Група 1б: Съединения с формула I, където: R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, хлор, бром, метил, етил, трифлуорметил, метокси, етокси, или дифлуорметокси; R_3 е водород, метил, чрез флуор, хлор или цианозаместен метил, етил или *n*-пропил; R_4 - C_3-C_6 -циклоалкил или чрез метил или хлорзаместен C_3-C_6 -циклоалкил.

От посочените по-горе съединения осо-

бено се предпочитат и тези, при които R_1 и R_2 са водород /група 1бб/.

Група 1в: Съединения с формула I, където: R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, хлор, метил, метокси, етокси или трифлуорметил; R_3 е водород, метил, етил или трифлуорметил; R_4 - циклопропил или чрез метил или хлорзаместен циклопропил. От посочените по-горе съединения особено се предпочитат тези, при които R_1 и R_2 са водород /група 1вв/.

Група 1г: Съединения с формула I, където: R_1 означава водород; R_2 и R_3 са, независимо един от друг, водород или метил; R_4 - циклопропил или чрез метилзаместен циклопропил.

Група 2а: Съединения с формула I, където: R_1 и R_2 , независимо един от друг, означават водород, халоген, C_1-C_2 -алкил, халогенметил, C_1-C_2 -алкокси или C_1-C_2 -халогеналкокси; R_3 е водород, C_1-C_4 -алкил; чрез халоген или хидроксизаместен C_1-C_2 -алкил; циклопропил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместенциклопропил; R_4 е C_3-C_6 -циклоалкил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен C_3-C_4 -циклоалкил.

От посочените по-горе съединения се предпочитат и тези, при които R_1 и R_2 са водород /група 2аа/.

Група 2б: Съединения с формула I, където: R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, флуор, хлор, бром, метил, трифлуорметил, метокси или дифлуорметил; R_3 е водород, C_1-C_3 -алкил, чрез халоген или хидроксизаместен C_1-C_2 -алкил; циклопропил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместенциклопропил; R_4 е C_3-C_6 -циклоалкил и или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен C_3-C_4 -циклоалкил.

От посочените по-горе съединения се предпочитат тези, при които R_1 и R_2 са водород /група 2бб/.

Група 2в: Съединения с формула I, където: R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, флуор, хлор, метил, трифлуорметил, метокси или дифлуорметокси; R_3 е водород, C_1-C_3 -алкил; чрез халоген или хидроксизаместен C_1-C_2 -алкил; циклопропил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместенциклопропил; R_4 е

C₃-C₆-циклоалкил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен C₃-C₄-циклоалкил.

От посочените по-горе съединения се предпочитат тези, при които R₁ и R₂ са водород /група 2вв/.

Група 2г: Съединения с формула I, където: R₁ и R₂ означават водород; R₃ означава C₁-C₃-алкил, чрез флуор, хлор бром или хидроксизаместен метил; циклопропил, чрез метил, флуор, хлор или бромзаместен циклопропил; R₄ са C₃-C₄-циклоалкил или чрез метил и/или флуор, хлор и бром до трикратно еднакво или различно заместен C₃-C₄-циклоалкил. Между особено предпочитаните единични субстанции трябва да бъдат посочени, например:

2-фениламино-4-метил-6-циклопропил-пиримидин /съед. № 1.1/

2-фениламино-4-етил-6-циклопропил-пиримидин /съед. № 1.6/

2-фениламино-4-метил-6-/2-метилциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.14/

2-фениламино-4,6-бис/циклопропил/пиримидин /съед. № 1.236/

2-фениламино-4-хидроксиметил-6-циклопропил-пиримидин /съед. № 1.48/

2-фениламино-4-флуорметил-6-циклопропил-пиримидин /съед. № 1.59/

2-фениламино-4-хидроксиметил-6-/2-метилциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.13/

2-фениламино-4-метил-6-/2-флуорциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.66/

2-фениламино-4-метил-6-/2-хлорциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.69/

2-фениламино-4-метил-6-/2-дифлуорциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.84/

2-фениламино-4-флуорметил-6-/2-флуорциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.87/

2-фениламино-4-флуорметил-6-/2-хлорциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.94/

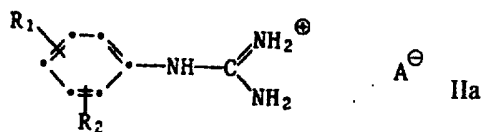
2-фениламино-4-флуорметил-6-/2-метилциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.108/

2-фениламино-4-етил-6-/2-метилциклопропил/-пиримидин /съед. № 1.131/

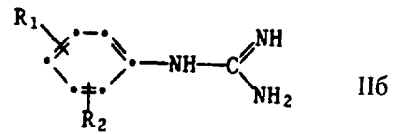
2-/р-флуорфениламино/-4-метил-6-циклопропил-пиримидин /съед. № 1.33/.

Съединенията с формула I се получават, като:

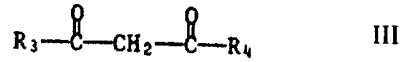
1. Фенилгуанидинова сол с формула IIa



или лежащият в основата гуанидин с формула IIб



взаимодейства с дикетон с формула III



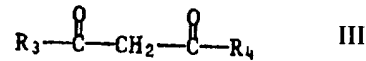
без разтворител или в апротичен, за предпочитане в протонен разтворител при температура от 60° до 160°C, за предпочитане 60° до 110°C или

2. По многостепенен метод

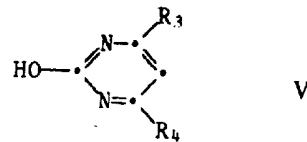
2.1. Карбамид с формула IV



с дикетон с формула III

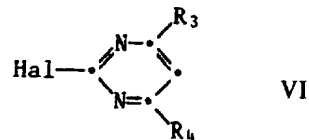


в присъствието на киселина в инертен разтворител при температури от 20° до 140°C, за предпочитане 20° до 40°C, води до реакция и циклизира до пиримидиново съединение с формула V



и

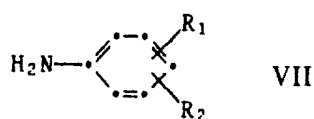
2.2. OH-групата в полученото съединение с формула V се разменя по-нататък с излишния POHa₃ в присъствието или отсъствието на разтворител при температури от 50° до 110°C, за предпочитане при рефлексната температура на POHa₃, срещу халоген



при което Hal в предходната формула означава халоген, по-специално хлор или бром, и

2.3. Полученото съединение с формула

VI по-нататък взаимодейства с анилиново съединение с формула VII



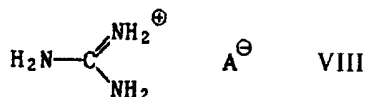
според условията на метода или

а/ в присъствието на протонен акцептор, като излишното анилиново съединение с формула VII или неорганична основа, със или без разтворител, или

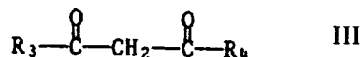
б/ в присъствието на киселина в инертен разтворител при температура от 60° до 120°C, за предпочитане 80° до 100°C, или

3. При двустепенен метод

3.1. Гуанидинова сол с формула VIII



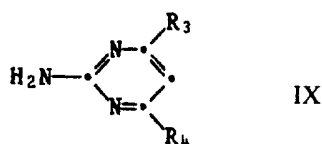
се циклизира с дикетон с формула III



а/ без разтворител при температура от 100° до 160°C, за предпочитане 120° до 150°C, или

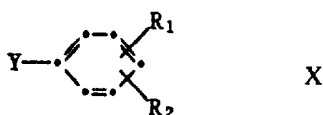
б/ в инертен разтворител при температура от 30° до 140°C, за предпочитане 60° до 120°C

до пиримидиново съединение с формула IX



и

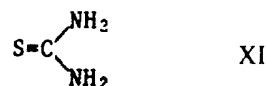
3.2. Полученото съединение с формула IX взаимодейства със съединение с формула X



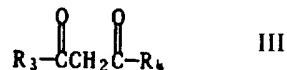
при отцепването на НУ в присъствието на протонен акцептор в апротонен разтворител при температури от 30° до 140°C, за предпочитане 60° до 120°C, при което заместителите R₁ до R₄ във формулите II до X притежават посочените във формула I значения, А[⊖] е кисел анион и У е халоген, или

4. В многостепенен метод

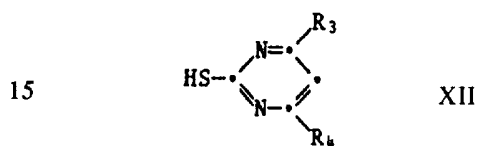
4.1.а/ тиокарбамид с формула XI



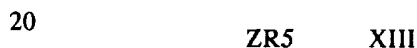
5 с дикетон с формула III



в присъствието на киселина в инертен разтворител при температура от 20° до 140°C, за предпочитане 20° до 60°C, води до реакция и циклизира до пиримидиново съединение с формула XII



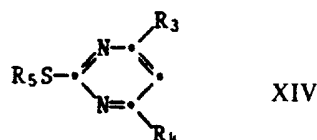
и неговата алкална или алкалоземна сол взаимодейства със съединение с формула XIII



при което R₅ означава C₁-C₈-алкил или незаместен или заместен с халоген и/или C₁-C₄-алкил бензил в Z е халоген до получаването на пиримидиново съединение с формула XIV

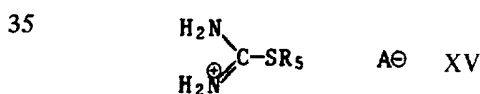
25

30



или

б/ изотиуронова сол с формула XV



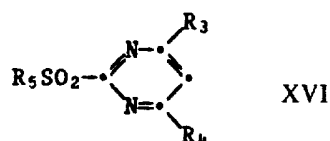
с дикетон с формула III, за предпочитане в протонен разтворител при температура от 20° до 140°C, за предпочитане при 20° до 80°C води до реакция и се стига до получаването на пиримидиново съединение с формула XIV и

40

45

4.2. Полученото съединение с формула XIV се окислява с окислител, например с перокси/киселина, до получаването на пиримидиново съединение с формула XVI

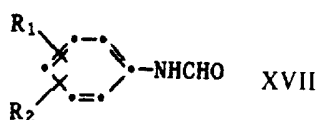
50



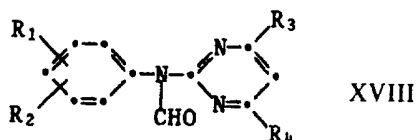
и

5

4.3. Полученото съединение с формула XVI взаимодейства с формил-анилин с формула XVII



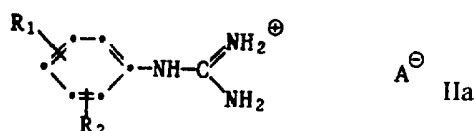
в инертен разтворител в присъствието на основа като протонен акцептор при температура между -30° до 120°C до получаването на съединение с формула XVIII



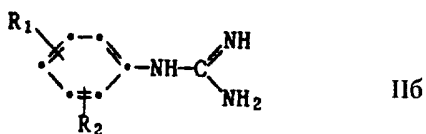
4.4. Полученото съединение с формула XVIII се подлага на хидролиза в присъствието на основа, например алкален хидроокис, или на киселина, например халогенводородна или сярна киселина, във вода или воднисти смеси на разтворители, като воднисти алкохоли или диметилформамид, при температура от 10° до 110°C , за предпочитане 30° до 60°C , при което във формулите XI до XVIII заместителите R_1 до R_4 имат значенията, посочени за формула I, и AO представлява кисел анион и Y е халоген.

Съединенията с формула I, в които R_3 представлява CH_2OH -група, се получават по специални методи, където:

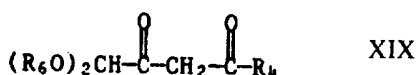
A1.1. Гуанидиновата сол с формула IIa



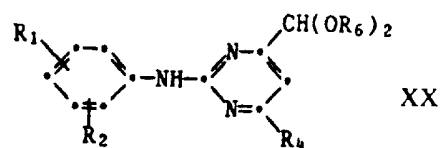
или гуанидин с формула IIб



взаимодейства с кетон с формула XIX

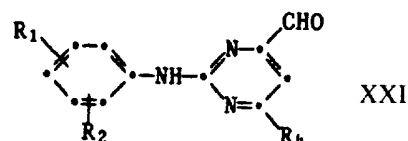


където R_6 означава C_1 - C_4 -алкил, в протонен разтворител или без разтворител при температура от 40° до 160°C , за предпочитане 60° до 110°C , до пиримидиново съединение с формула XX

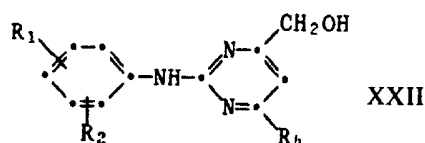


и

A1.2. Полученият ацетал с формула XX се хидролизира в присъствието на киселина, например халогенводородна или сярна киселина, във вода или воднисти смеси на разтворители, например алкохоли или диметилформамид, при температура от 20° до 100°C , за предпочитане 30° до 60°C до пиримидиналдеhid с формула XXI

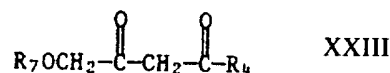


A1.3. Полученото съединение с формула XXI се хидрира с елементарен водород при употребата на катализатор или се окислява с окислител като натриев борхидрид до съответния алкохол с формула XXII

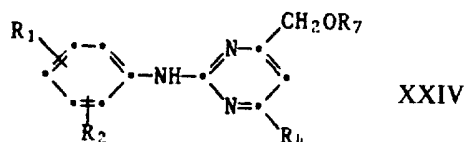


или

A2.1. Гуанидинова сол с формула IIа или гуанидин с формула IIб взаимодейства с дикетон с формула XXIII



където R_7 представлява незаместен или заместен с халоген или C_1 - C_4 -алкил бензил, в протонен разтворител или без разтворител при температура от 40° до 160°C , за предпочитане 60° до 110°C , до пиримидиново съединение с формула XXIV

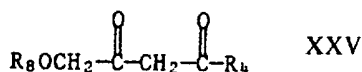


и в него

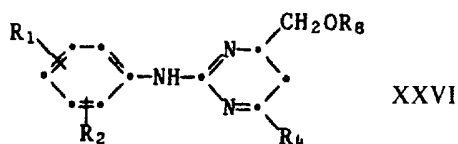
A2.2. Остатъкът CH_2OR_7 се превръща в остатък CH_2OH чрез хидриране в разтворител, за предпочитане апротонен разтворител, например диоксан или тетраhydroфуран, с ката-

лизатор като паладиний-въглен за предпочитане Raney-никел, при температура от 20° до 90°С, за предпочитане 50° до 90°; или

А3.1. Гуанидинова сол с формула IIa или гуанидин с формула IIб взаимодейства с дикетон с формула XXV



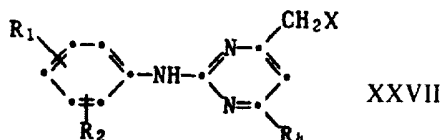
където R_8 представлява C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -алкенил или монозаместен или заместен с халоген или C_1-C_4 -алкил бензил, в протонен разтворител или без разтворител при температура от 40° до 160°С, за предпочитане 60° до 110°С до пиримидиново съединение XXVI



и

А3.2. С полученото съединение с формула XXVI се провежда разпадането на етера с халогеноводородна киселина, за предпочитане бромоводородна, или с Lewis-киселина като алуминиев халогенид /напр. $AlCl_3$ / или боров халогенид $B/Na/3$ /напр. BBr_3 или BCl_3 / в апротонни разтворители, например въгледороди, или халогеновъгледороди, при температура от -80° до 30°С, за предпочитане -70° до 20°С.

Съединенията с формула I, където R_3 представлява CH_2NaI -групата, се получават, когато съединение с формула XXII взаимодейства с фосфорен халогенид или тионилхалогенид в присъствието на тертични основи, например пиридин или триетиламин, в инертен разтворител, при температура от 0° до 110°С, за предпочитане от 0° до 80°С. Съединенията с формула I, в които R_3 означава CH_2-F -групата, се получават, когато съединение с формула XXVII



където X означава хлор или бром, реагира с калиев флуорид, за предпочитане лиофилизиран калиев флуорид, в присъствието на каталитично количество калциев флуорид K или Kronenether, например 18-Crown, 6-eter, в апротонни разтворители като ацетонитрил,

при температура от 50° до 160°С в автоклави под налягане.

Друг метод за получаване на съединенията с формула I, при които R_3 представлява CH_2F -групата, се състои във флуорирането на съединение с формула XXII с N,N-диетиламиносерентрифлуорид /ДАСТ/ в апротонен разтворител, като дихлорметан, хлороформ, тетраhydroфуран или диоксан, при температури от 0° до 100°С, за предпочитане 10° до 50°С.

В предходните формули от XVIII до XXVII R_1 , R_2 и R_4 също имат значенията, посочени във формула I.

В описаните методи при съединенията с формули IIa и VIII киселият анион означава соли остатъци, например карбонат, хидрогенкарбонат, нитрат, халогенид, сулфат или хидрогенсулфат.

В методите описани при съединението с формула XV киселият анион означава соли, например халогенид, сулфат, или хидрогенсулфат.

Под халогенид се разбират флуорид, хлорид, бромид или йодид, за предпочитане бромид или хлорид.

Подходящи киселини са предимно неорганичните киселини, например халогеноводородни, например флуороводородна, хлороводородна или бромоводородна, сярна, фосфорна или азотна. Използват се също така и подходящи органични киселини като оцетна, толуолсулфонова и др.

Като протонни акцептори служат неорганични или органични основи като алкални и алкалоземни съединения, например хидроокиси, окиси, или карбонати на литий, натрий, калий, магнезий, калций, стронций, и барий или хидриди, например натриев хидрид. Като органични основи са посочени например тертични амини като триетиламин, триетилендиамин, пиридин.

Описаните в по-горе методи, в съответствие с условията на реакцията, заедно с частично посочените, могат да се използват и следните разтворители: халогеновъгледороди, поспециално хлоровъгледороди, като тетрахлоретилен, тетрахлоретан, дихлорпропан, метиленхлорид, дихлорбутан, хлороформ, хлорнафталин, тетрахлоровъглерод, трихлоретан, трихлоретилен, пентахлоретан, дифлуорбензол, 1,2-дихлоретан, 1,2-дихлоретан, 1,2-

цис-дихлоретилен, хлорбензол, флуорбензол, дихлорбензол, дибромбензол, хлортолуол, трихлортолуол; етери, като етилпропилен, метил-терт.-бутилен, п-бутилетилен, ди-п-бутилен, ди-изобутилен, диизоамилен, диизопропилен, анизол, циклохексилметилен, диетилен, етиленгликодиметилен, тетраhydroфуран, диоксан, тиоанизол, дихлордиетилен, нитровъглеродороди, като нитрометан, нитроетан, нитробензол, хлорнитробензол, о-нитротолуол; нитрили като ацетонитрил, бутиронитрил, изобутиронитрил, бензонитрил, m-хлорбензонитрил; алифатни или циклоалифатни въглеродороди, като хептан, хексан, октан, нонан, цимол, фракции на бензина в рамките на интервали на точката на кипене от 70° до 190°C, циклохексан, метилциклохексан, декалин, петролетер, лигроин, триметилпентан, като 2,3,3-триметилпентан; естери като етилов ацетат, ацетоетен естер, изобутилацетат; амиди, например формамид, метилформамид, диметилформамид; кетони, като ацетон, метилетилкетон; алкохоли, по-специално мастни алкохоли, като например метанол, етанол, п-пропанол, изопропанол, както и изомери на бутаноли; в даден случай - вода. Може да се вземат под внимание също и смеси на посочените разтворители и разре- дители.

Аналогични на описаните по-горе мето- ди на синтез са публикувани в литературата.

Тук могат да се посочат:

Метод 1: A.Kreutzberger und J.Gillessen, J.Heterocyclic Chem. 22, 101 (85).

Метод 2: Етап 2.1: O.Stark, Ber. Dtsch.Chem.Ges. 42, 699 (1909); J.Hale, J.Am.Chem.Soc. 36, 104 (1914); G.M.Kosolapoff, J.Org.Chem. 26, 1895 (1961).

Етап 2.2: St.Angerstein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 3956 (1901); G.M.Kosolapoff, J. Org. Chem. 26, 1895 (1961).

Етап 2.3: M.P.V.Boarland and J.F.W. McOmi, J.Chem.Soc. 1951, 1218; T.Matsukawa und K.Shirakuwa, J.Pharm.Soc., Japan 71, 933 (1951); Chem.Abstr. 46, 4549 (1952).

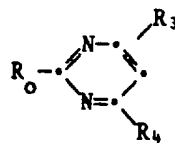
Метод 3: A.Combes und C.Combes, Bull.Soc.Chem. (3), 7, 791 (1892); W.J.Hale und F.C.Vibrans, J.Am.Chem.Soc. 40, 1046 (1918).

Описаните методи за получаване, вклю- чително и междинните етапи, са съставна част от настоящото изобретение.

Посочените по-долу съединения с фор-

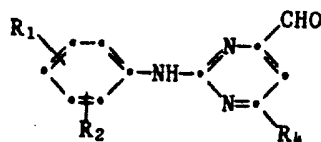
мула I, които се използват като междинни продукти, са нови и представляват част от изобретението:

1/ Съединения с формула



в която R₀ означава халоген или R₃SO₂+; R₃ е водород, C₁-C₄-алкил; или чрез халоген, хидрокси или цианозаместен C₁-C₄-алкил; циклопропил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен циклопропил; R₄ е C₃-C₆-циклоалкил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен C₃-C₆-циклоалкил; и R₃ е C₁-C₈-алкил или незаместен или чрез халоген и/или C₁-C₄-алкилзаместен бензил. Като заместителите на халоген R₀, за предпочитане са хлор или бром.

2/ Съединения с формула XXI



XXI

в която R₁ и R₂ означават, независимо един от друг, водород, халоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₂-халогеналкил, C₁-C₃-алкокси или C₁-C₃-халогеналкокси; R₄ е C₃-C₆-циклоалкил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен C₃-C₆-циклоалкил.

Съединенията с формула I са ефективни за борба с насекомите и фитопатогенните микроорганизми, по-специално фунги за практически нужди. Те имат лечебни и превантивни качества и се използват за защита на културни растения. С активно действащите вещества с формула I появилите се по растенията или растителните части /плодове, цветове, листа, стебла, луковници, корени/ на различните полезни културни растения вредители могат да бъдат ограничени или унищожени, при което по-късно израстващите части на растението също могат да останат запазени, например от фитопатогенни микроорганизми.

Съединенията с формула I са ефикасни например срещу следните класове фитопатогенни гъби: Fungi imperfecti /по-специално Botrytis, по-нататък Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, seicospora u Alternaria

/; Basidiomycetes /например Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia/. Освен това те могат да бъдат ефикасни и срещу класа на Ascomyceten /например Venturia и Erysiphe, Podoshaeia Monilinia, Uncinula/ и на Oomyceten /например Phytophthora, Pythium, Plasmodiophora/.

Те могат да бъдат използвани още и като съдържащ живак обеззаразител за обработка на посеви /плодове, луковици, зърна/ и растителни чепки /резник/ за защита от гъбични инфекции, както и срещу появилите се в почвата фитопатогенни гъби. Съединенията с формула I са извънредно ефикасни срещу вредни насекоми, например срещу вредители по зърнените култури, по-специално оризовите култури.

Изобретението се отнася също и до средствата, които като биологично активни компоненти съдържат съединения с формула I, по-специално растително-защитни средства, както и тяхната употреба в селското стопанство.

Освен това настоящото изобретение включва и получаването на средствата, което се характеризира с вътрешно размесване на активната субстанция с една или няколко от описаните тук субстанции, респективно групи от субстанции. Тук е включен също така и метод за обработка на растенията, който се отличава с прилагането на новите съединения с формула I, респ. на новите средства.

Като подходящи за целта на изобретението са следните растителни видове: зърнени култури /пшеница, ечемик, ръж, овес, ориз, царевича, сорго и близките до тях/; цвекло - захарно и кърмно; костилкови и ябълкови плодове /ябълки, круши, сливи, праскови, бадеми, череши, ягоди, малини и къпини/; бобови култури /боб, леща, грах, соя/; маслодайни култури /рапица, синап, мак, маслини, слънчоглед, кокосови орехи, рицин, какао, орехи/; тикви, краставици, дини; влакнодайни култури /памук, лен, коноп, юта/; цитрусови плодове /портокали, лимони, грейпфурти, мандарини/; зеленчукови сортове /спанак, салати, аспержи, зелеви сортове, моркови, лук, домати, картофи, чушки/; лаврови растения /авокадо, цинамонлум, камфор/ или растения като тютюн, захарна тръстика, чай, черен пипер, лозя, хмел, бананови и каучукови растения, както и декоративни растения.

Биологично активните вещества с фор-

мула I се употребяват обикновено под формата на състави или последователно дадени с други биологично активни вещества, например торово, посредници, съдържащи индикиращи елементи така и други влияещи върху растежа на растенията препарати. При това могат да намерят приложение също и селективни хербициди, както и инсектициди, фунгициди, бактерициди, нематодциди, моллюскициди или смеси на няколко от тези препарати заедно с, в дадения случай, други обичайни веществоносители, тензиди или други необходими за прилагане добавки.

Подходящите носители и примеси могат да бъдат твърди или течни и съответстващи на служещите за целта във формулиращата техника вещества, например натурални или регенерирани минерални вещества, разтварящи, диспергиращи, омрежващи, закрепващи, уплътняващи, свързващи или наторяващи вещества.

Предпочитан метод за въвеждането на биологично активното вещество с формула I, респ. на агрохимичното средство, което съдържа най-малко едно от тези вещества, е нанасянето върху листната маса /листно прилагане/. Честотата на прилагането и изразходваното количество се определят в зависимост от нападателната сила на съответния причинител. Биологично активните вещества с формула I могат да проникнат през почвата чрез корените в растението /системно действие/, при което мястото на растението се напоява с течното приготвения препарат или субстанциите в твърда форма се внасят в почвата, например под формата на гранулат /почвено прилагане/. При водно-оризовите култури такива гранулати могат да се прибавят в зеляното оризово поле. Съединенията с формула I могат да бъдат също така нанесени върху семенните растения /Coating/, при което зърната или се напояват в течното приготвения препарат на биологично-активното вещество или се покриват със слой от приготвения в твърда форма препарат. Съединенията с формула I при това остават в непроменена форма или се използват заедно с обичайните във формулиращата техника помощни средства. За целта те се преработват до емулсионни концентрати, годни за мазане паста, годни за директно разпръскване или разреждащи разтвори, разреждени емулсии, пулверизирани прахове, разтварящи

се прахове, праховидни средства, гранулати чрез инкапсулация, например в полимерни вещества по познатия начин. Методите за приложение като разпръскване, замъгляване, разсейване, разпрашаване, намазване или изливане се избират също както и вида на средството, поставените за постигане цели и обстоятелствата. Благоприятните количества на приложение са в границите на около 50 g до 5 kg активна субстанция AS/h, а за предпочитане от 100 g до 2 kg AS/h, по-специално от 200 g до 600 g формулировките, съдържащи активно вещество с формула I и, в даден случай, твърди или течни примеси средства, приготвени препарати или състави, се получават по известен начин, например чрез вътрешно смесване или смилане на активните вещества с пълнители / добавъчни вещества/, например разтворители, твърди носители и в дадения случай активни на повърхността съединения /тензиди/. Подходящи разтворители са ароматни въглеродороди, за предпочитане фракциите C₈ до C₁₂, например ксилова смес или заместени нафталини, естер на фталовата киселина като дибутил- или диоктилфталат, мастни въглеродороди, като циклохексан или парафини, алкохоли или гликоли както и техните етери и естери, като етанол, етиленгликол, етиленгликолмонометил- или етилетер, кетони като циклохексанон, силно полярни разтворители като N-метил-2-пиридон, диметилсулфокис, или диметилформамид, както и в дадения случай епоксидирани растителни масла като епоксидирано кокосово или соево масло, или вода.

Като твърди носители за опрашващите средства и диспергиращите прахове се използват естествени минерални брашна като калцит, талк, каолин, монтморилонит или атапулгит. За подобряване на физичните свойства могат да бъдат добавени високодисперсна силициева киселина или високо дисперсните всмукващи полимеризати. Като зърновидни адсорбционни носители на гранулати се използват порьозните типове, например пемза, тухла, сепиолизит или бентонит, а като несорбционни носители - калцит или пясък. Освен това могат да се употребят и множество предгранулиращите неорганични материали, по-специално доломит или раздробени растителни остатъци.

Особено подходящи за прилагане вещества, които водят до силно редуциране на изразходваното количество, са натуралните

/животински или растителни/ или синтетичните фосфолипиди като кефалините и лецитините, които се получават от соеви зърна.

Като повърхностно активни съединения се използват активни вещества с формула I: нейногенни, катион- и/или анионоактивни тензиди с добри емулгиращи, диспергиращи, омрежващи свойства. Под тензиди се разбират също така и тензидните смеси. Подходящи анионни тензиди могат да бъдат както така нар. водоразтворими сапуни, така и водоразтворимите, синтетични, повърхностноактивни съединения.

Като сапуни могат да бъдат споменати алкални-, алкалоземни- или в дадения случай заместени амониеви соли на по-високи мастни киселини /C₁₀ - C₂₂/, като натриеви или калиеви соли на олеиновата или стеариновата киселина, или на натуралните смеси на мастната киселина, които могат да бъдат получени например от кокосово или соево масло. По-нататък могат да се посочат метилауриновите соли на мастната киселина.

По-често се употребяват обаче така нар. синтетични тензиди, по-специално алкансулфонати, мастноалкохолни сулфонати, сулфонирани бензимидазолдеривати или алкилсулфонати.

Мастноалкохолните сулфонати или сулфати по принцип са във вид на алкални, алкалоземни, или в дадения случай заместени амониеви соли и имат алкилен радикал с 8 до 22 C-атома, при което алкилтът включва и алкилната част от алкилните радикали, например Na- или Ca-сол на лигнинсулфоновата киселина, на додецилестера на сярната киселина или получена от натуралните мастни киселини мастноалкохолна сулфатна смес. Тук спадат също и солите на естера на сярната киселина и сулфоновата киселина от адуктите на мастните алкохоли - етиленокисите. Сулфонираните бензимидазолови деривати съдържат предимно 2-сулфонокиселинни групи и един мастно-киселинен радикал с C₈ - C₂₂. Алкиларилсулфонатите са например Na-, Ca- или триетаноламиновете соли на додецилбензолсулфоновата киселина, на дибутилнафталинсулфоновата киселина или на нафталиносулфоновата киселина - на формалдехиднокондензационния продукт.

Използват се солите на естера на фосфорната киселина на p-нонилфенол-/4-14/-

етиленов окис-адукт.

Като нейонни тензиди се прилагат на първо място дериватите на полигликолетера от алифатни и циклоалифатни алкохоли, наситени или ненаситени мастни киселини и алкилфеноли, които могат да съдържат до 3 групи на гликолетера и C_8 до C_{20} в /мастния/ въглеродороден радикал и C_6 до C_{18} в алкилния радикал на алкилфенолите.

Други подходящи нейонни тензиди са съдържащите се във водоразтворимите 20 до 250 етиленгликолетерови групи и 10 до 100 пропиленгликолови групи полиетиленокисни адукти на полипропиленгликола, етилендиамнополипропиленгликола и алкилполипропиленгликола с C_1 до C_{10} в алкилния радикал. Посочените съединения съдържат обикновено от 1 до 5 етиленгликолови единици за единица пропиленгликол. Като пример за нейонни тензиди са посочени нонилфенолполиетоксиетаноли, полигликолов етер на рициновото масло, полипропилен-полиетиленокисни адукти, трибутилфеноксиполиетиленетанол, полиетилен гликол и октилфеноксиполиетиленоксиетанол.

Могат да се използват естерите на мастната киселина от полиоксиетилензорбитан - триолеат.

От катийонните тензиди са подходящи предимно кватернерни амониеви соли, които съдържат като N-заместители най-малко един алкилат радикал с 8 до 22 C-атома и като други заместители показват ниски, в даден случай халогенирани алкил-, бензил- или ниски хидроксиалкилни радикали. Солите са предоставени предимно като халогениди, метилсулфати или етилсулфати, например стеарилтриметиламониевия хлорид или бензилди-/2-хлоретил-/амониев бромид. Други използвани във формулиращата техника тензиди са известни.

Пригответените агрохимични препарати съдържат 0,1 до 99 % по-специално 0,1 до 95 %, активно вещество с формула I, 99,9 до 1 %, по-специално 99,9 до 5 % твърдо или течено добавъчно вещество и 0 до 25 %, по-специално 0,1 до 25 % тензиди.

Докато като търговски продукт се предпочитат концентрираните средства, крайният потребител използва разредено средство.

Средствата могат да съдържат също и други примеси като стабилизатори, обезпечители, регулатори на вискозитета, закрепващи

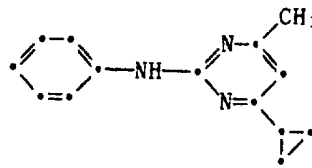
и свързващи средства, както и торове или други активни вещества за постигането на специални ефекти.

Следващите примери илюстрират изобретението, без да го ограничават.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Примери за получаване

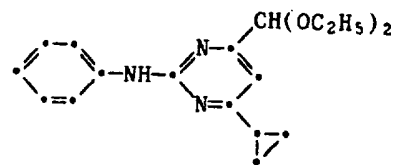
Пример 1.1 Получаване на 2-фениламино-4-метил-6-циклопропил-пиримидин



Съед. 1.1

10 g /51 мМола/ фенилгуанидин-хидрогенкарбонат и 9,7 g /77 мМола/ 1-циклопропил-1,3-бутандион се загряват при разбъркване в продължение на 6 h до 110°C , при което реакцията на въглеродния двуокис отслабва с нарастването на продължителността й. След охлаждане до стайна температура, кафявата емулсия се смесва с 50 ml диетилетер, изплаква се два пъти с по 20 ml вода, изсушава се върху натриев сулфат, филтрира се и разтворителят се изпарява. Остатъчното тъмнокафяво масло /равно на 13,1 g/ се пречиства чрез хроматографска колона със непрозрачно кварцово стъкло силикагел /диетилетер: толуол - 5 : 3/. След изпаряването на елуентната смес, кафявото масло се довежда до кристализация и прекристализира от диетилетер/петролетер при температура 30°C - 50°C . Получават се светлокафяви кристали. Точка на топене: $67 - 69^{\circ}\text{C}$, добив: 8,55 g /38 мМола/, /74,5 % от теор. добив/.

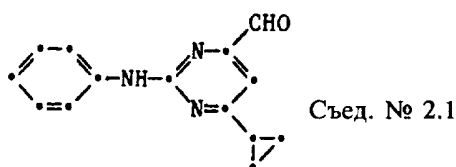
Пример 1.2. Получаване на 2-анилино-4-формилдиетилацетал-6-циклопропил-пиримидин



11,7 g /59,2 мМола/ фенилгуанидин-хидрогенкарбонат и 13,3 g /62,2 мМола/ 1-циклопропил-3-формилдиетилацетал-1,3-пропандион се нагряват в 40 ml етанол при разбъркване в продължение на 5 h под обратен

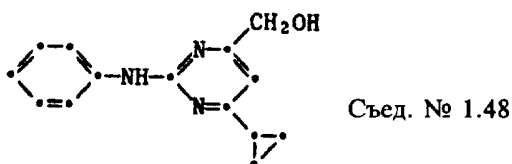
поток, при което развитието на въглеродния двуокис отслабва с нарастващата продължителност на реакцията. След охлаждане до стайна температура, тъмнокафявата емулсия се смесва с 80 ml диетилен, изплаква се два пъти с по 30 ml вода, изсушава се върху натриев сулфат, филтрира се и разтворителят се изпарява. Остатъчното тъмнокафяво масло / 17 g / се пречиства чрез хроматографска колона със силикагел /толуол:етилацетат - 5 : 2/. След изпаряването на елуентната смес, остава червеникавокафяво масло с коефициент на пречупване n^{25} : 1,5815. Добив: 15 g / 48 мМола; 81,1 % от теоретичния добив/.

Пример 1.3. Получаване на 2-анилино-4-формил-6-циклопропил-пиримидин



12,3 g / 39,3 мМола/ 2-анилино-формил-диетилацетал-6-циклопропил-пиримидин, 4 g / 39,3 мМола/ к.НCl и 75 ml вода се загряват при интензивно бъркане в продължение на 14 h при температура 50°C и след добавянето на 2 g / 19,6 мМола/ к.НCl се бъркат още 24 h при тази температура. След охлаждане до стайна температура, към оцветената в бежово суспензия се прибавят 50 ml етилацетат и се фиксират неутрално със 7 ml 30 %-на натриева основа. Етилацетатният разтвор се отделя /разслоява/, изсушава се върху натриев сулфат, филтрира се и разтворителят се изпарява. За пречистване кафеникавооцветените твърди тела прекристализират в присъствието на активен въглен от 20 ml изопропанол. Жълтеникавите кристали се топят при 112 - 114°C. Добив: 7,9 g / 33 мМола; 84 % от теоретичния добив/.

Пример 1.4. Получаване на 2-анилино-4-хидроксиметил-6-циклопропил-пиримидин



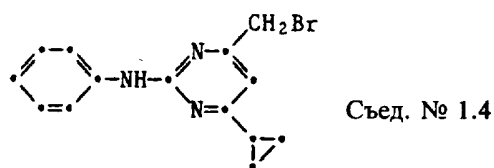
а/ към 14,1 g / 59 мМола/ 2-анилино-4-формил-6-циклопропил-пиримидин в 350 напълно безводен метанол се прибавят на порции в течение на 15 min при непрекъснато бъркане и стайна температура 2,3 g / 60 мМола/ натриев борхидрид, при което реакционната

смес се загрява при развитието на водорода до температура 28°C. След 4 h се подкислява чрез 10 ml к.НCl, добавена на капки, добавят се на капки и 120 ml 10 %-ен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и най-накрая се разрежда с 250 ml вода. Отделената утайка се филтрира, изсушава се, разтваря се значително на топлината в 600 ml диетилен, обработва се на активен въглен и се филтрира. Ясният /бистрият/ филтрат се съгъства до появяването на размътване, разрежда се с петролетер и светложълтият кристален прах се филтрира.

Точка на топене 123 - 125°C, добив: 10,8 g / 44,8 мМола; 75,9 % от теоретичния добив/

б/ 5,9 g / 23 мМола/ 2-анилино-4-метоксиметил-6-циклопропил-пиримидин, получени от фенилгуанидин и 1-циклопропил-4-метокси-1,3-бутандион се разтварят в 200 ml дихлорметан и се охлаждат до температура - 68°C. Към разтвора, при интензивно бавно бъркане, в продължение на половин час се капват 6,8 g / 27 мМола/ боров трибромид, в последствие студената баня се отстранява и се бърка още 2 h при стайна температура. След добавянето на 150 g ледена вода, отделеният суров продукт се отфилтрира и прекристализира от метанол с активен въглен. Светложълтите кристали се топят при 124 - 126°C. Добив: 4,7 g / 19,5 мМола; 84,7 % от теоретичния добив/.

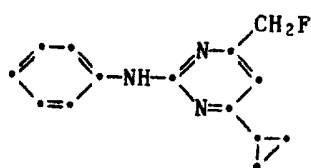
Пример 1.5. Получаване на 2-фениламино-4-бромметил-6-циклопропил-пиримидин



Към 12 g / 50 мМола/ 2-фениламино-4-хидроксиметил-6-циклопропил-пиримидин и 0,4 g / 50 мМола/ пиридин в 350 ml диетилен се добавят на капки при бъркане в продължение на половин час 15,6 g / 75 мМола/ тионилбромид в 50 ml диетилен. След двучасово бъркане при стайна температура се добавят още веднъж 0,4 g / 50 мМола/ пиридин и се загряват 5 h при обратен поток. След охлаждане до стайна температура се добавят 250 ml вода и чрез капване на 140 ml наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат се фиксира рН 7. След разделянето, диетиленерната

фаза се измива два пъти с по 100 ml вода, изсушава се с натриев сулфат, филтрира се и разтворителят се изпарява. Остатъчното кафяво масло се пречиства чрез хроматографска колона върху силикагел/толуол:хлороформ:диетилетер:петролетер - 5:3:1:1. След изпаряването на елуентната смес, жълтото масло се разрежда с диетилетер/петролетер /Кр. 50 - 70°C/ и на студено се довежда до кристализация. Жълтият кристалинен прах се топи при температури 77,5 - 79,5°C. Добив: 9,7 g /32 мМола; 64 % от теоретичния добив/.

Пример 1.6. Получаване на 2-фениламино-4-флуорметил-6-циклопропил-пиримидин



Съед. № 1.59

а/ 3,9 g /12,8 мМола/ 2-фениламино-4-бромметил-6-циклопропил-пиримидин, 1,5 g /26 мМола/ изсушен до разпрашаване калиев флуорид и 0,3 g /1,13 мМола/ 18-Crown-6-етер се нагреват 40 h при обратен поток в 50 ml ацетонитрил. След това се добавят още 0,75 g /13 мМола/ калиев флуорид и се загряват в продължение на 22 h. За допълване на реакцията се добавят още веднъж 0,75 g /13 мМола/ изсушен до разпрашаване калиев флуорид и 0,1 g /0,38 мМола/ 18-Crown-6-етер и се загрява още 24 h при обратен поток. След охлаждане до стайна температура, суспензията се примесва с 150 ml диетилетер, изплаква се три пъти с по 20 ml вода, изсушава се върху натриев сулфат, филтрира се и разтворителят се изпарява. Остатъчното кафяво масло се пречиства чрез хроматографска колона върху силикагел /толуол:хлороформ:диетилетер:петролетер - Кр. 50 - 70°C - 5:3:1:1/. След изпаряването на елуентната смес, жълтото масло се разрежда с 10 ml петролетер /Кр. 50 - 70°C/ и на студено се довежда до кристализация. Жълтите кристали се топят при температура 48 - 52°C; добив: 2,1 g /8,6 мМола; 67,5 % от теоретичния добив/.

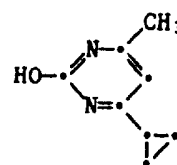
б/ към суспензия от 9,1 g /37,8 мМола/ 2-фениламино-4-хидроксиметил-6-циклопропилпиримидин в 80 ml дихлорметан се добавят на капки при непрекъснато бъркане и в продължение на 1 h 6,1 g /37,8 диетиламиносерен трифлуорид в 15 ml дихлорметан. След добавянето на 50 ml ледена вода, се добавят на капки 50 ml 10 %-ен воднист разтвор на

натриев хидрогенкарбонат. След приключване развитието на въглеродния двуокис, органичната фаза се отделя и воднистата фаза се екстрахира два пъти с по 20 ml дихлорметан.

5 Обединените дихлорметанови разтвори се измиват с 15 ml вода, изсушават се върху натриев сулфат, филтрират се и разтворителят се изпарява. Останалото след реакцията черно масло се пречиства чрез хроматографска колона върху силикагел /толуол:хлороформ:диетилетер:петролетер - Кр. 50 - 70°C - 5:3:1:1/. След изпаряването на елуентната смес, жълтото масло се разрежда с 20 ml петролетер /Кр. 50 - 70°C/ и на студено се довежда до

10 кристализация. Жълтеникавите кристали се топят между 50 - 52°C. Добив: 4,9 g /20,1 мМола; 53 % от теоретичния добив/.

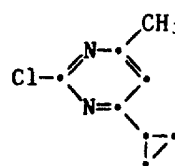
Пример 1.7. Получаване на 2-хидрокси-4-метил-6-циклопропил-пиримидин



20 6 g /100 мМола/ карбамид и 12,6 g /100 мМола/ 1-циклопропил-1,3-бутандион се смесват при стайна температура в 35 ml етанол с 15 ml k.HCl. При десетдневно престояване при стайна температура се съгъстват в ротационния изпарител при температурата на ваната. Остатъкът се разтваря в 20 ml етанол, при което след кратко време се утаява хидрохлоридът на реакционния продукт. При непрекъснато бъркане се добавят 20 ml диетилетер, утаените бели кристали се отфилтрират и се измиват със смес на етанол-диетилетер и се изсушават. Чрез концентриране на филтрата и прекристализация из смес на етанол/диетилетер:1/2 се получава друга част

25 хидрохлорид. Белите кристали се топят при температура > 230°C. Добив: хидрохлорид 12,6 g /67,5 мМола; 67,5 % от теоретичния добив/.

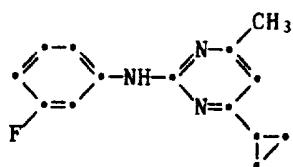
Пример 1.8. Получаване на 2-хлор-4-метил-6-циклопропил-пиримидин



Съед. № 3.1

52,8 g /0,24 мМола/ 2-хидрокси-4-метил-6-циклопропил-пиримидин-хидрохлорид се внасят с разбъркване при стайна температура в смес от 100 ml /1,1 мМола/ фосфорен оксихлорид и 117 g /0,79 мМола/ диетиланилин, при което температурата се покачва до 63°C. След двучасово нагриване до 110°C, се охлажда до стайна температура и се изнася върху смес от ледена вода и метилен при бъркане. Органичната фаза се отделя и се измива неутрално с наситен воднист разтвор на натриев гидрогенкарбонат. След изпаряването на разтворителя се получават 116,4 g масло от реакционния продукт и диетиланилин. Отделянето на диетиланилина и пречистването на суровия реакционен продукт се извършва чрез хроматографска колона върху силикагел /хексан/диетилацетат - 3:1/. Кристализиралото след няколко дни безцветно масло има индекс на пречупване n_D^{25} : 1.5419; добив: 35,7 g /0,21 мМола; 87 % от теоретичния добив/; т.т.: 33 - 34°C.

Пример 1.9. Получаване на 2-/m-флуорфениламино/-4-метил-6-циклопропил-пиримидин/



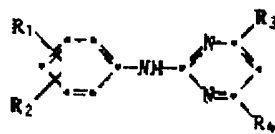
Съед. № 1.63

25

Разтвор от 5,5 g /50 мМола/ 3-флуоранилин и 9,3 g /55 мМола/ 2-хлор-4-метил-6-циклопропил-пиримидин в 100 ml етанол при разбъркване с 5 ml k.HCl се довежда до pH 1. Впоследствие се нагрива в продължение на 18 h при обратен поток. След охлаждане до стайната температура кафявата емулсия се фиксира алкално с 10 ml 30 %-ен амоняк, излива се върху 100 ml ледена вода и се екстрахира два пъти с по 150 ml диетилетер. Съединените екстракти се измиват с 50 ml вода, изсушават се върху натриев сулфат и разтворителят се изпарява. Останалите жълтеникави кристали се пречистват чрез прекристализация от диизопропилетер/петролетер /Кр. 50 - 70°C/. Белите кристали се топят при температура 87 - 89°C. Добив: 8,3 g /34 мМола; 68 % от теоретичния добив/.

По този начин или според един от посочените методи се получават съединенията с формула I.

Таблица 1: Съединение с формула



Съединение №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Физични константи
1.1	H	H	CH ₃		Смп. 67-69°C
1.2	2-Cl	H	CH ₃		точка на топене
1.3	H	H	H		Смп. 53-56°C
1.4	H	H	-CH ₂ Br		Смп. 77,5-79,5°C
1.5	3-Cl	H	CH ₃		Смп. 104-105°C
1.6	H	H	-C ₂ H ₅		Смп. 42-45°C
1.7	4-Cl	H	-CH ₃		Смп. 86-87°C
1.8	H	H	-CH ₂ Br		
1.9	H	H	-CH ₂ Cl		Смп. 50-52°C

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.10	4-CH ₃	H	-CH ₃		Смп. 53-56°C
1.11	H	H	-CF ₃		
1.12	H	H	-C ₃ H ₇ -n		Смп. 44-46°C
1.13	H	H	-CH ₂ OH		Смп. 111-113°C
1.14	H	H	-CH ₃		Смп. 73-74°C
1.15	4-OCH ₃	H	CH ₃		Смп. 48-50°C
1.16	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH		
1.17	H	H	-CH ₂ Br		
1.18	H	H	-C ₄ H ₉ -n		dunkelbraunes Öl n _D ²⁰ : 1.5992
1.19	H	H	-CH ₂ OH		
1.20	4-OC ₂ H ₅	H	CF ₃		Смп. 33-36°C
1.21	H	H	H		
1.22	H	H	-CH ₂ Br		
1.23	H	H	-CH ₂ Br		
1.24	H	H	H		
1.25	H	H	-C ₂ H ₅ н.к.		Öl n _D ²⁰ : 1.6002
1.26	H	H	-CH ₂ OH		
1.27	4-Br	H	-Cl ₃		Смп. 94-95°C
1.28	H	H	-CH ₃		Смп. 97-98°C
1.29	H	H	-CF ₃		

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.30	H	H	-C ₆ H ₅ tert.		
1.31	H	H	-CF ₃		Smp. 50-52°C
1.32	H	H	-CF ₃		
1.33	4-F	H	-CH ₃		Smp. 69-91°C
1.34	H	H	H		
1.35	H	H	-CH ₂ Cl		Smp. 55-57°C
1.36	H	H	-CF ₃		
1.37	4-OCF ₃	H	-CH ₃		Dec. n _D ²⁰ : 1.5763
1.38	H	H	-C ₂ H ₅		
1.39	H	H	-CHCl ₂		Smp. 56-58°C
1.40	3-Cl	5-Cl	-CH ₃		
1.41	H	H	-CHCl ₂		
1.42	H	H	-CH ₃		Smp. 63-65°C
1.43	H	H	-CH ₂ OH		
1.44	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	-CH ₃		Dec. n _D ²⁰ : 1.5198
1.45	H	H	-CF ₃		Smp. 66-69°C
1.46	4-OCF ₃	H	-CH ₃		
1.47	H	H	-CH ₂ OH		
1.48	H	H	-CF ₂ OH		Smp. 123-125°C
1.49	3-CF ₃	4-Cl	-CH ₃		Smp. 128-130°C

Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.50	H	H	H		
1.51	H	H	H		
1.52	H	H	-CH ₂ CF ₂ OH		
1.53	3-Cl	4-Cl	-CH ₃		Сmp. 83-87°C
1.54	H	H	-CH ₂ F		Сmp. 73-74°C
1.55	2-F	H	-CH ₃		
1.56	H	H	-CH ₃		
1.57	H	H	H		
1.58	H	H	-CH ₂ F		Сmp. 59-61°C
1.59	H	H	-CH ₂ F		Сmp. 68-52°C
1.60	3-Cl	4-CH ₃	-CH ₃		
1.61	H	H	H		
1.62	H	H	-CH ₂ F		
1.63	3-F	H	-CH ₃		Сmp. 87-89°C
1.64	H	H	-CH ₃		
1.65	2-CH ₃	3-Cl	-CH ₃		
1.66	H	H	-CH ₃		Сmp. 81-84°C
1.67	H	H	-CH ₂ F		Сmp. 63-65°C

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.68	2-Cl	5-CH ₃	-Cl ₃		
1.69	H	H	-Cl ₃		Смп. 61-69°C
1.70	2-Br	H	-CH ₃		
1.71	2-CH ₃	4-Cl	-CH ₃		
1.72	H	H	-CH ₃		Смп. 64-66°C
1.73	2-Cl	6-Cl ₃	-CH ₃		
1.74	H	H	-CH ₂ F		Смп. 43-45°C
1.75	H	H	-CH ₂ t		
1.76	3-Br	H	-CH ₃		
1.77	H	H			
1.78	H	H	-CH ₃		Смп. 51-53°C
1.79	2-Cl	4-CH ₃	CH ₃		
1.80	H	H			Оел n _D ²⁰ : 1.6161
1.81	H	H	-CH ₂ F		
1.82	3-Cl	4-F	-CH ₃		
1.83	H	H	-C ₂ H ₅ -i		
1.84	H	H	-CH ₃		Смп. 81-84°C
1.85	H	H	-C ₂ H ₅ -i		

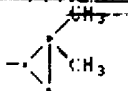

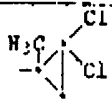




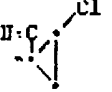







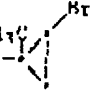


Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.86	4-J	H	-CH ₃		
1.87	H	H	-CH ₂ F		mp. 63-65°C
1.88	H	H	-C ₄ H ₉ -n		
1.89	2-CH ₃	H	-Cl		
1.90	H	H	-C ₂ H ₅ -i		mp. n _D ²⁰ : 1.6074
1.91	H	H	-CH ₃		mp. 67-68°C
1.92	2-CH ₃	5-Cl	-CH ₃		
1.93	H	H	-CH ₃		
1.94	H	H	-CH ₂ F		mp. 48-50°C
1.95	2-OCH ₃	5-Cl	-CH ₃		
1.96	3-Cl	4-OCH ₃	-CH ₃		
1.97	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH		
1.98	H	H	-CH ₃		
1.99	2-Br	4-Br	-CH ₃		
1.100	H	H	-CH ₂ F		mp. 38-41°C
1.101	3-CH ₃	H	-CH ₃		
1.102	H	H	-C ₄ H ₉ -n		

















Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.103	3-CH ₃	4-Br	-Cl ₂		
1.104	H	H	-C ₂ H ₅ -n		
1.105	H	H	-CH ₃		
1.106	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH		
1.107	2-C ₂ H ₅	H	-CH ₃		
1.108	H	H	-CH ₂ F		Сmp. 55-57°C
1.109	H	H	H		
1.110	H	H	-C ₂ H ₅ -n		
1.111	3-C ₂ H ₅	H	-CH ₃		
1.112	H	H	-CH ₂ F		
1.113	H	H	-CH ₃		Сmp. 83-85°C
1.114	2-Br	5-Br	-CH ₃		
1.115	2-CH ₃	4-Br	-CH ₃		
1.116	H	H	-C ₂ H ₅ -gek.		
1.117	2-CH ₃	5-F	-CH ₃		
1.118	4-C ₂ H ₅	H	-CH ₃		
1.119	H	H	H		

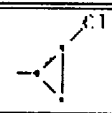
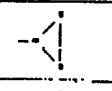

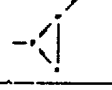
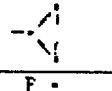
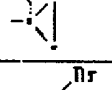
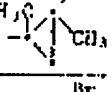
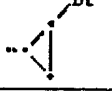
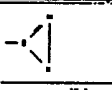
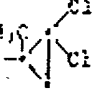
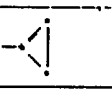
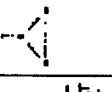
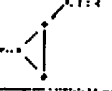
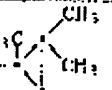
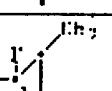
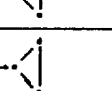
Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.120	H	H	-CH ₃		Smr. 51-54°C
1.121	2-Br	4-CH ₃	-CH ₃		
1.122	H	H	-CH ₂ F		
1.123	H	H	-CF ₃		
1.124	H	H	-CF ₃		
1.125	2-C ₃ H ₇ -i	H	-CH ₃		
1.126	H	H	-CH ₂ F		Smr. 44-47°C
1.127	H	H	-CH ₃		
1.128	H	H			Smr. 54-56°C
1.129	2-Cl	4-Br	-CH ₃		
1.130	H	H	-C ₆ H ₅ -sek.		
1.131	H	H	-C ₂ H ₅		Smr. 57-59°C
1.132	4-C ₃ H ₇ -i	H	-CH ₃		
1.133	2-OCH ₃	5-CH ₃	-CH ₃		
1.134	H	H	-CH ₃		
1.135	H	H	-CH ₂ Cl		
1.136	3-CF ₃	5-CF ₃	-CH ₃		

Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.137	H	H	-CF ₃		
1.138	H	H	-C ₂ H ₅		
1.139	2-CF ₃	H	-CH ₃		Смп. 56-58°C
1.140	H	H	H		
1.141	H	H	-CH ₃		
1.142	H	H	-CH ₂ Cl		
1.143	2-Cl	3-Cl	-CH ₃		
1.144	H	H	-C ₄ H ₉ -tert.		
1.154	H	H	-CH ₂ Cl		Смп. 63-66°C
1.155	H	H	-CH ₃		Смп. 99-109°C
1.156	2-Cl	5-Cl	-CH ₃		
1.157	4-OC ₂ H ₅ -f	H	-CH ₃		
1.158	H	H	-C ₂ H ₅		Смп. 58-61°C
1.159	2-Cl	6-Cl	-CH ₃		
1.160	H	H	-C ₂ H ₅		
1.161	H	H	-CH ₃		

Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.162	H	H	-CH ₂ Cl		т.вр. 35-57°C
1.163	2-OCH ₃	H	-CH ₃		
1.164	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl		
1.165	H	H	H		
1.166	2-F	3-F	-CH ₃		
1.167	H	H	-C ₂ H ₅		
1.168	H	H	-CH ₃		
1.169	H	H	-CH ₂ Cl		
1.170	3-OCH ₃	H	-CH ₃		Smт. 47-50°C
1.171	H	H	-CH ₂ Cl		
1.172	2-CH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		
1.173	2-F	4-F	-CH ₃		
1.174	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl		
1.175	H	H	-CH ₃		
1.176	H	H	-CH ₂ Cl		
1.177	2-OCHF ₂	H	-CH ₃		

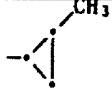

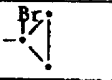
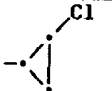
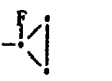
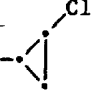
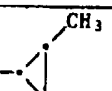
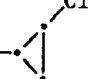
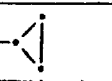
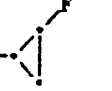
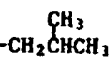

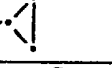
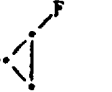
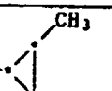
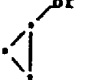
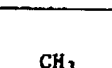
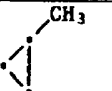
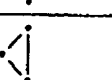
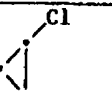
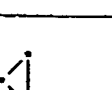

Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.178	H	H	-CH ₂ OH		
1.179	H	H	H		
1.180	2-F	5-F	-CH ₃		0.01
1.181	H	H	-CBr ₂ OH		
1.182	H	H	-CH ₃		
1.183	H	H	-CHCl ₂		
1.184	4-OCF ₂ CHF ₂	H	-CH ₃		
1.185	H	H	-CH ₂ Cl		
1.186	H	H	H		
1.187	H	H			0.01
1.188	H	H			
1.189	H	H	-CH ₃		
1.190	4-OCF ₂ CHClF	H	-CH ₃		
1.191	H	H	-CH ₂ Cl		
1.192	2-F	6-F	-CH ₃		
1.193	H	H			
1.194	4-OC ₂ H ₄ -n	H	-CH ₃		











Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.195	H	H			
1.196	H	H	-CH ₃		
1.197	H	H			
1.198	4-OCF ₂ CHCl ₂	H	-CH ₃		
1.199	H	H			
1.200	3-F	4-F	-CH ₃		масло
1.201	H	H	-CClF ₂		Сmp. 68-70°C
1.202	3-OC ₂ H ₅	H	-CH ₃		
1.203	H	H	-CH ₃		
1.204	H	H	-CH ₂ Br		
1.205	4-OCF ₂ CFCl ₂	H	-CH ₃		
1.206	2-OCH ₃	5-OCH ₃	-CH ₃		
1.207	H	H	-CH ₂ OH		
1.208	H	H	-CClF ₂		
1.209	H	H	-CH ₂ Br		
1.210	2-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		

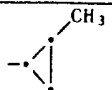
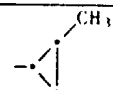




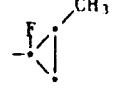






Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.211	H	H			0e1
1.212	H	H	-CH ₂ Br		
1.213	H	H			
1.214	H	H	-CH ₂ OH		
1.215	H	H			
1.216	3-OCH ₃	5-OCH ₃	-CH ₃		
1.217	H	H	-CH ₂ Br		
1.218	H	H			mp. 44-46°C
1.219	2-CH ₃	3-CH ₃	-CH ₃		
1.220	H	H	-CH ₂ OH		
1.221	H	H			
1.222	H	H			
1.223	2-CH ₃	4-CH ₃	-CH ₃		
1.224	H	H	-CH ₂ Br		
1.225	H	H			
1.226	2-CH ₃	5-CH ₃	-CH ₃		

Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.227	H	H	-CH ₂ OH		
1.228	H	H	-CF ₂ CF ₃		mp. 50-52°C
1.229	H	H	-CH ₂ OH		
1.230	H	H			
1.231	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃		
1.232	H	H	-CH ₂ Br		
1.233	H	H	-CF ₂ CF ₃		
1.234	H	H			

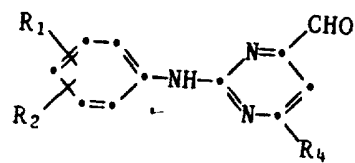
Продължение: таблица 1

Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.235	H	H			Smp. 58-60°C
1.236	H	H			Smp. 75-77°C
1.237	3-CH ₃	4-CH ₃	-CH ₃		
1.238	H	H	-CH ₂ OH		Oel
1.239	H	H	-CH ₂ Br		
1.240	H	H			
1.241	H	H			
1.242	H	H			

Продължение: таблица 1

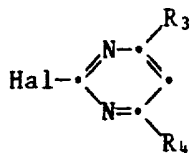
Съединение №	R1	R2	R3	R4	Физични константи
1.243	H	H	-CH ₂ Br		
1.244	H	H			
1.245	3-CH ₃	5-CH ₃	-CH ₃		
1.246	H	H			Oel n _D ²⁵ : 1,6232
1.247	3-F	4-CH ₃	-CH ₃		r
1.248	H	H			
1.249	H	H	-CH ₂ Br		
1.250	2-OCHF ₂	4-CH ₃	-CH ₃		Smp. 85-87°C
1.251	3-Cl	4-OCHF	-CH ₃		n _D ²⁵ 1.5898
1.252	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		Smp. 74-76°C
1.253	H	H	-CH ₃		Smp. 97-99°C

Таблица 2: Съединения с формула



Съединение №	R ₁	R ₂	R ₄	Физични константи
2.1	H	H		Smp. 112-114°C
2.2	H	H		Smp. 123-127°C
2.3	H	H		Smp. 87-90°C
2.4	4-Cl	H		Smp. 128-132°C
2.5	H	H		
2.6	3-F	H		
2.7	4-F	H		

Таблица 3



Съединение №	Hal	R ₃	R ₄	Физични константи
3.1	Cl	-CH ₃		Smp. 33-34°C
3.2	Cl	-CH ₃		Oil; n _D ²⁵ : 1.5432
3.3	Cl	-CH ₃		
3.4	Cl	-CH ₃		
3.5	Cl	-CH ₃		
3.6	Cl	-C ₃ H ₇ -i		
3.7	Cl			
3.8	Cl	-CH ₂ - ^{CH₃} CH-CH ₃		
3.9	Cl			
3.10	Br	-CH ₃		

Продължение: таблица 3

Съединение №	Hal	R ₃	R ₄	Физични константи
3.11	Cl	H		
3.12	Cl	-C ₄ H ₉ -n		
3.13	Cl	-CHCl ₂		
3.14	Cl	-CH ₃		
3.15	Cl	-CH ₃		
3.16	Cl	-CH ₃		
3.17	Cl	-C ₂ H ₅		Smp. 32-35°C
3.18	Cl	-CF ₂ CF ₃		
3.19	Cl	-CH ₃		
3.20	Br	-CH ₃		

Продължение: таблица 3

Съединение №	Hal	R ₃	R ₄	Физични константи
3.21	Cl	-C ₂ H ₅		Smp. 28-31°C
3.22	Cl	-CH ₃		
3.23	Cl	-C ₄ H ₉ -sek.		
3.24	Cl	-CH ₃		Smp. 42-45°C
3.25	Cl			
3.26	Cl	-CH ₃		
3.27	Cl	-CH ₃		
3.28	Cl			
3.29	Br	-CH ₃		
3.30	Br	-CH ₃		

Продължение: таблица 3

Съединение №	Hal	R ₃	R ₄	Физични константи
3.31	Cl	-C ₃ H ₇ -n		
3.32	Cl	-CH ₃		
3.33	Br	-C ₂ H ₅		
3.34	Cl	-CF ₃		
3.35	Br	-C ₂ H ₅		
3.36	Cl	-CH ₃		
3.37	Cl	-CH ₃		
3.38	Cl	-CH ₃		
3.39	Cl	-CClF ₂		
3.40	Cl			
3.41	Cl	-CH ₂ Cl		
3.42	Cl	-CH ₂ F		
3.43	Br			
3.44	Br	-CH ₂ F		
3.45	Cl	-CH ₂ OH		

Продължение: таблица 3


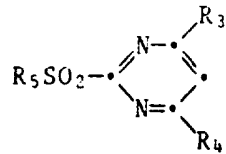


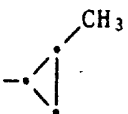
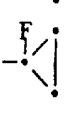
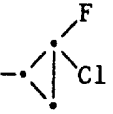
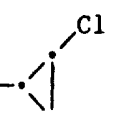


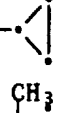
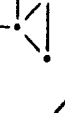
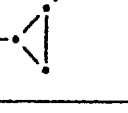
Съединение №	Hal	R ₃	R ₄	Физични константи
3.46	Br	-CH ₂ OH		

Таблица 4

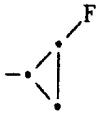
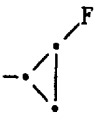
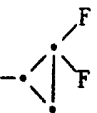
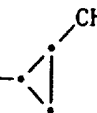
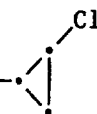
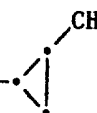
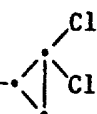
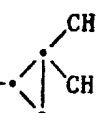


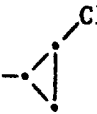


Съединение №	R_5	R_3	R_4	Физични константи
4.1	CH_3	$-CH_3$		
4.2	CH_3	$-CH_3$		
4.3	C_4H_9-n	$-CH_3$		
4.4	CH_3	$-CH_3$		
4.5		$-CH_3$		
4.6	CH_3	$-CH_3$		
4.7		$-CH_3$		
4.8	C_2H_5	$-CH_3$		
4.9	CH_3	$-CH_3$		
4.10	CH_3			Smp. 84-89°C

Продължение: таблица 4

Съединение №	R ₅	R ₃	R ₄	Физични константи
4.11		-CH ₃		Smp. 64-68°C
4.12	CH ₃	-CH ₃		
4.13	CH ₃	-CH ₃		
4.14	CH ₃	-CH ₃		
4.15	C ₂ H ₅	-CH ₃		
4.16	CH ₃	-C ₂ H ₅		
4.17	C ₂ H ₅	-CH ₃		
4.18	C ₃ H _{7-n}	-CH ₃		
4.19	CH ₃	-CH ₃		
4.20	C ₃ H _{7n}	-CH ₃		

Продължение: таблица 4

Съединение №	R_5	R_3	R_4	Физични константи
4.21	CH ₃	-CH ₃		
4.22	C ₃ H ₇ -n	-CH ₃		
4.23	CH ₃	-CH ₃		
4.24	CH ₃	-C ₂ H ₅		
4.25	CH ₃	-CH ₃		
4.26	C ₂ H ₅	-CH ₃		
4.27	CH ₃	-CH ₃		
4.28	CH ₃	-CH ₃		
4.29	CH ₃			Smp. 54-58°C
4.30	C ₃ H ₇ -n	-CH ₃		

2. Формулиращи примери за течни биологично активни вещества с формула I. Всички % са тегловни.

2.1. Емулсионни концентрати, %	а/	б/	в/
активно вещество от таблица 1	25	40	50
Са-додекилбензолсулфонат	5	8	6
рициново масло-полиетиленгликолов етер /36 мола етиленов окис/	5	-	-
трибутилфенол-полиетиленгликолов етер /30 мола етиленов окис/	-	12	4
циклохексанон	-	15	20
ксилолна смес	65	25	20

От такива концентрати чрез разреждане с вода могат да се получат емулсии с всякаква желана концентрация.

2.2. Разтвори, %	а/	б/	в/	г/
активно вещество от таблица 1	80	10	5	95
етиленгликол-монометил-етер	20	-	-	-
полиетиленгликол Mg 400	-	70	-	-
N-метил-2-пиролидон	-	20	-	-
епоксирирано масло от кокосов орех	-	-	1	5
бензин /граница на кипене 160 - 190°C/	-	-	94	-

Mg - молекулярно тегло

Разтворите са подходящи за употреба във формата на най-малки капки.

2.3. Гранулати, %	а/	б/
активно вещество от таблица 1	5	10
каолин	94	-
високодисперсна силициева киселина	1	-
атапулгит	-	90

2.4. Праховидни средства, %	а/	б/
активно вещество от таблица 1	2	5
високодисперсна силициева киселина	1	5
талк	97	-
каолин	-	90

Чрез пълно размесване на активното вещество върху носителите се получават праховидните препарати.

Формулиращи примери за твърди биологично активни вещества с формула I.

Всички % са тегловни.

2.5. Прах за приготвяне суспензии за пръскане, %	а/	б/	в/
активно вещество от таблица 1	25	50	75
Na-лигнинсулфонат	5	5	-
Na-лаурилсулфонат	3	-	5
Na-диизобутилнафталинсулфонат	-	6	10
октилфенолполиетиленгликолов етер /7 - 8 мола етиленов окис/	-	2	-
високодисперсна силициева киселина	5	10	10
каолин	62	27	-

Активното вещество се смесва с добавъчните вещества и се смита в подходяща мелница. Получава се пръскащ прах, който може да бъде разреден с вода до получаването на суспензия с всяка желана концентрация.

2.6. Емулсионен концентрат, % a/

активно вещество от таблица 1	10
октилфенолполиетиленгликолов етер /4 - 5 мола етиленов окис/	3
Са-додекилбензолсуфонат	3
полигликолов етер на рициновото масло /35 мола етиленов окис/	4
циклохексанон	34
ксилолна смес	50

От този концентрат чрез разреждане с вода могат да се получат емулсии с всяка желана концентрация.

2.7. Праховидни препарати, % a/ b/

активно вещество от таблица 1	5	8
талк	95	-
каолин	-	92

Получават се готови за употреба праховидни препарати, при които активното вещество смесено с носителя се смела в подходяща мелница.

2.8. Екструдер-гранулат, % a/

активно вещество от таблица 1	10
N-лигнинсулфонат	2
карбоксиметилцелулоза	1
каолин	87

Активното вещество се смесва с добавъчните вещества, смела се и се навлажнява с вода. Тази смес се екструдира и впоследствие се изсушава във въздушен поток.

2.9. Обвивка гранулат, % a/

активно вещество от таблица 1	3
полиетиленгликол /Mg 200/	3
каолин	94

Mg - молекулно тегло

Ситно смляното активно вещество се нанася равномерно върху навлажнени с полиетиленгликол каолин в миксер. По този начин се получава освободен от прах обвивка гранулат.

2.10. Суспензионен концентрат, % a/

активно вещество от таблица 1	40
етиленгликол	10
нонилфенолполиетиленгликолов етер /15 мола етиленов окис/	6
N-лигнинсулфонат	10
карбоксиметилцелулоза	1
37 %-ен формалдехиден разтвор	0,2
силиконово масло под формата на 75 %-на водниста емулсия	0,8
вода	32

Фино смляното активно вещество се смесва напълно с добавъчните вещества. Така се получава суспензионен концентрат, от който чрез размесване с вода могат да се получат суспензии с всяка желана концентрация.

3. Биологични примери

Пример 3.1. Действие срещу *Venturia inaequalis* при ябълковите плодове /ябълкови латораста/.

Остатъчно - протективно действие

Ябълковите шеклинги /резници/ с латораста дълги 10 - 20 см се напръскват с един от получените разпръскващи прахове на активното вещество - разпръскващ бульон /0,006 % активна субстанция/. След 24 h обработените растения се инфектират с конидиентната суспензия на гъбата. След това растенията се инкубират в продължение на 5 дни при относителна влажност на въздуха 90 - 100 % и в продължение на още 10 дни се поставят в парник при температура 20 - 24°C. Засегнатостта се оценява 15 дни след инфекцията.

Съединенията от таблица 1 показват добра ефективност срещу *Venturia* /засегнатост: по-малка от 20 %/. Така например съединенията №№ 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 1.126, 1.145, 1.158, 1.180, 1.200 и 1.236 редуцират засегнатостта от *Venturia* от 0 до 10 %. Необработените, но инфектирани контролни растения показват за разлика от тях засегнатост от 100 %.

Пример 3.2. Действие срещу *Botrytis cinerea* върху ябълковите плодове.

Остатъчно - протективно действие

Изкуствено наранените ябълки се обработват, като се капва на нараненото място от получения от разпръскващия прах на активното вещество разпръскващ бульон /0,002 % активна субстанция/. Впоследствие обработените плодове се инокулират със суспензия от спори на гъбата и инкубират в продължение на една седмица при висока влажност на въздуха и температура около 20°C. При оценяването се преброяват изгнилите наранени места и по това се преценява фунгицидното действие на тестваната субстанция.

Съединенията от таблица 1 показват добра ефикасност срещу *Botrytis* /заразеност: по-малко от 20 %/. Така например съединенията №№ 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.31, 1.33, 1.35, 1.48, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 1.126, 1.131, 1.145, 1.158, 1.180 и 1.236 редуцират

засегнатостта от 0 до 10 %. Необработените но инфектирани контролни растения показват за разлика от тях засегнатост от 100 %.

Пример 3.3. Действие срещу *Erysiphe graminis* върху ечемик

а/ Остатъчно - протективно действие

Около 8 см високи ечемични растения се напръскват с получения от разпръскващия прах на активното вещество разпръскващ бульон /0,006 % активна субстанция/. След 3 - 4 h обработените растения се напръскват с конидиите на гъбата. Инфектираните ечемични растения се поставят в парник при температура около 22°C и засегнатостта от гъбата се преценява след 10 дена.

Съединенията от таблица 1 показват добра резултативност срещу *Erysiphe* /засегнатост: по-малка от 20 %/. Така напр. Съединенията от таблица 1 №№ 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.35, 1.48, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 1.131, 1.158 и 1.236 редуцират засегнатостта от *Erysiphe* от 0 до 10 %. Необработените, но инфектирани контролни растения показват заразеност от 100 %.

Пример 3.4. Действие срещу *Helminthosporium gramineum*

Пшенични зърна се контаминират със суспензия от спори на гъбата и отново се изсушават. Контаминираните зърна се обеззаразяват с получена от разпръскващия прах суспензия на тестваната субстанция /600 ppm активно вещество, отнесено към теглото на семената/. След два дни зърната се поставят върху подходяща агарова обвивка и след още четири дена се преценява развитието на гъбичните колонии около зърната. Броят и големината на гъбичните колонии се вземат за оценяване на тестваната субстанция. Съединенията от таблицата премахват в значителна степен засегнатостта от гъбата. /0 до 10 % засегнатост от гъбата/.

Пример 3.5. Действие срещу *Colletotrichum* върху краставиците

Краставичните растения се напръскват след двуседмично отглеждане с получения от разпръскващия прах на активното вещество разпръскващ бульон /концентрация 0,002 %/. След два дни растенията се инфектират със суспензия от спори /1,5 x 10⁵ спори на ml/ на гъбата за 36 h се инкубират при температура 23°C и висока влажност на въздуха. Инкубацията се провежда по-нататък при нормал-

на влажност на въздуха и при температура 22 - 23°C. Появилата се засегнатост от гъбата се оценява 8 дни след инфекцията. Необработените, но инфектирани контролни растения показват засегнатост 100 %.

Съединенията от таблица 1 показват добри резултати в предотвратяват разпространението на болестта. Засегнатостта от гъбата спада до 20 % или по-малко.

Пример 3.6. а/ Контактно действие срещу *Nephotettix cincticeps* и *Nilaparvate lugens* /Nymphen/

Тестът се провежда върху растящи оризови растения. Засажат се 4 растения /на около 14 - 20 дни/ с височина от около 15 см в саксии /d = 5,5 см/.

Растенията се напръскват върху въртяща се чиния със 100 ml от воднист емулсионен препарат, съдържащ 400 ppm от съответното активно вещество. След изсушаването на разпръскващото покритие, всяко растение се заселва с по 20 Nymphen на тестваните животни в третия стадий. За да се възпрепятства отлитането на цикадите, всяко едно от заселените растения се захлупват с по един двустранно отворен стъклен цилиндър, който се покрива с капак от тънка телена мрежа. Цикадите се задържат над 6 дни на обработените растения до достигането на възрастния стадий. Оценяването на процентната смъртност се извършва 6 дена след заселването. Опитът се провежда при температура от около 27°C, 60 % относителна влажност на въздуха и период на осветяване от 16 часа.

б/ Систематично действие срещу *Nilaparvata lugens* /вода/

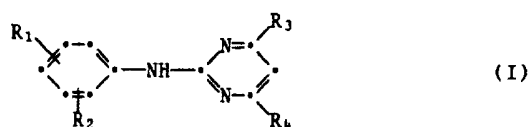
Около 10 - дневни оризови растения /около 10 см високи/ се поставят в пластмасов съд, който съдържа 150 ml воднист препарат, който е в концентрация спрямо изпитваното активно вещество 100 ppm и е покрит с пластмасов капак с отвори. Корените на оризовото растение се изтеглят през един от отворите на пластмасовия капак във воднист препарат за тестване. След това оризовото растение се заселва с 20 Nymphen от *Nilaparvata lugens* в N 2 до N 3 стадий и се похлупват с пластмасов цилиндър. Опитът се провежда при температура от около 26°C и относителна влажност на въздуха 60 % с период на осветяване 16 часа. След 5 дена се сравнява броят на умрелите животни с необработените контролни животни.

По този начин се установява дали поетите чрез корените активни вещества, могат да унищожат тестваните животни на горните части на растението.

5 Съединенията от таблица 1 показват както в а), така и при б) силно умъртвяващо действие върху вредителите по оризовите растения. Със съединенията №№ 1.1, 1.6, 1.14, 1.59, 1.66, 1.87, 1.94, 1.108, 1.236 се постига почти пълно умъртвяване /98 - 100 %/.

Патентни претенции

1. Съединение с формула I



20 в която R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, халоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_2 -халогеналкил, C_1 - C_3 -алкокси или C_1 - C_3 -халогеналкокси; R_3 е водород, C_1 - C_4 -алкил или заместен чрез халоген, хидрокси или циано C_1 - C_4 -алкил, циклопропил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен циклопропил; R_4 е C_3 - C_6 -циклоалкил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен C_3 - C_6 -циклоалкил.

2. Съединение с формула I съгласно претенция 1, където: R_3 и R_4 имат посочените значения и R_1 и R_2 са водород.

3. Съединение с формула I съгласно претенция 1, където: R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, халоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_2 -халогеналкил, C_1 - C_3 -алкокси или C_1 - C_3 -халогеналкокси; R_3 е водород, C_1 - C_4 -алкил или чрез халоген или цианозаместен C_1 - C_4 -алкил; R_4 е C_3 - C_6 -циклоалкил или чрез метил или халогензаместен C_3 - C_6 -циклоалкил.

4. Съединение с формула I съгласно претенция 3, където: R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, флуор, хлор, бром, метил, етил, халогенметил, метокси, етокси или халогенметокси; R_3 е водород, метил, етил, n-пропил или сек.-бутил, или чрез флуор, хлор, бром или цианозаместен метил, или етил; R_4 е C_3 - C_6 -циклоалкил или чрез метил, флуор, хлор или бромзаместен C_3 - C_6 -циклоалкил.

5. Съединение с формула I съгласно претенция 1, където: R_1 и R_2 означават, независимо един от друг, водород, флуор, хлор,

метил, трифлуорметил, метокси или дифлуорметокси; R_3 е водород, C_1 - C_3 -алкил, чрез халоген или хидроксизаместен C_1 - C_2 -алкил, циклопропил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен циклопропил; R_4 е C_3 - C_6 -циклоалкил или чрез метил и/или халогензаместен до трикратно еднакво или различно заместен C_3 - C_4 -циклоалкил.

6. Съединение с формула I съгласно претенция 1, където: R_1 и R_2 означават водород; R_3 е C_1 - C_3 -алкил, или чрез флуор, хлор, бром или хидроксизаместен метил, циклопропил, чрез метил, флуор, хлор или бромзаместен циклопропил; R_4 е C_3 - C_4 -циклоалкил или чрез метил и/или флуор, хлор, бром до трикратно еднакво или различно заместен C_3 - C_4 -циклоалкил.

7. Съединение съгласно претенция 3, избрано от:

2-фениламино-4-метил-6-циклопропил-пиримидин,

2-фениламино-4-етил-6-циклопропил-пиримидин,

2-фениламино-4-метил-6-/2-метилциклопропил/-пиримидин

и

2-/p-флуорфениламино/4-метил-6-циклопропил-пиримидин.

8. Съединение съгласно претенция 1, избрано от:

2-фениламино-4,6-бис/циклопропил/-пиримидин,

2-фениламино-4-хидроксиметил-6-циклопропил-пиримидин,

2-фениламино-4-флуорметил-6-циклопропил-пиримидин,

2-фениламино-4-хидроксиметил-6-/2-метилциклопропил/-пиримидин,

2-фениламино-4-метил-6-/2-флуорциклопропил/-пиримидин,

2-фениламино-4-метил-6-/2-хлорциклопропил/-пиримидин,

2-фениламино-4-метил-6-/2-дифлуорциклопропил/-пиримидин,

2-фениламино-4-флуорметил-6-/2-флуорциклопропил/-пиримидин,

2-фениламино-4-флуорметил-6-/2-хлорциклопропил/-пиримидин,

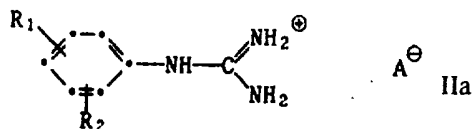
2-фениламино-4-флуорметил-6-/2-метилциклопропил/-пиримидин

и

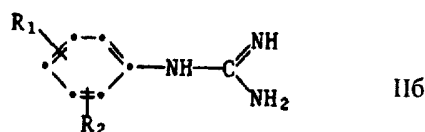
2-фениламино-4-етил-6-/2-метилциклопропил/-пиримидин.

9. Метод за получаване на съединение с формула I, характеризиращ се с това, че

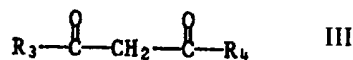
1/ фенилгуанидинова сол с формула IIa



или лежащият в основата гуанидин с формула IIб

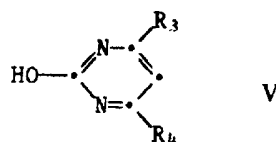


реагират с дикетон с формула III

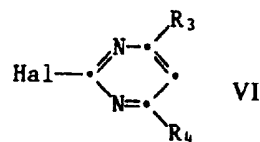


с или без разтворител при температура от 60° до 160°C, или

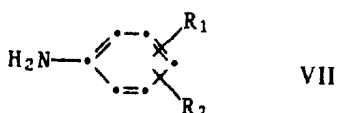
2/ карбамид с дикетон с формула III, в присъствието на киселина в инертен разтворител при температура от 20° до 140°C, води до реакция и след това се циклизира при рефлексна температура до пиримидиново съединение с формула V



ОН-групата в полученото съединение се разменя с излишния $POHAl_3$ в присъствието или отсъствието на разтворител при температура от 50° до 110°C срещу халоген



при което Hal в предходната формула означава халоген, и полученото съединение с формула VI по-нататък взаимодейства с анилиново съединение с формула VII

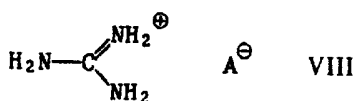


при температура от 60° до 120°C според условията на метода или

а/ в присъствието на протонен акцептор с или без разтворител или

б/ в присъствието на киселина в инертен разтвор, или

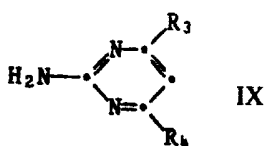
3/ гуанидинова сол с формула VIII



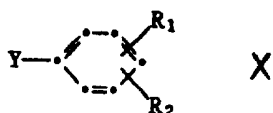
циклизира с дикетон с формула III

а/ без разтворител при температура 100° до 160°C, или

б/ в инертен разтворител при температура от 30° до 140°C до пиримидиново съединение с формула IX



и полученото съединение взаимодейства със съединение с формула X



при отцепването на НУ в присъствието на протонен акцептор в апротонен разтворител при температура 30° до 140°C, при което във формулите от II до X заместителите R₁ до R₄ имат посочените след формула I значения, а А[⊖] и У представляват съответно кисел анион и халоген.

10. Средство за борба или предпазване от заразяване с вредни инсекти или микроорганизми, характеризиращо се с това, че съдържа като активен компонент най-малко едно съединение с формула I съгласно претенция 1, заедно с подходящ носител.

11. Средство съгласно претенция 10, характеризиращо се с това, че съдържа като ак-

тивен компонент най-малко едно съединение с формула съгласно претенция 2.

12. Средство съгласно претенция 10, характеризиращо се с това, че съдържа като активен компонент най-малко едно съединение с формула съгласно претенция 3.

13. Средство съгласно претенция 10, характеризиращо се с това, че съдържа като активен компонент най-малко едно съединение с формула съгласно претенция 4.

14. Средство съгласно претенция 10, характеризиращо се с това, че съдържа като активен компонент най-малко едно съединение с формула съгласно една от претенциите от 5 до 8.

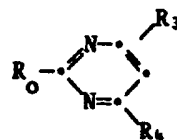
15. Метод за борба или предпазване от заразяването на културните растения с вредни инсекти или фитопатогенни микроорганизми, характеризиращ се с това, че като биологично активно вещество се прилага съединение с формула I съгласно претенция 1 върху растенията, върху части от тях или мястото на засаждането им.

16. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че като биологично активно вещество се прилага съединение съгласно претенциите от 2 до 8.

17. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че фитопатогенните гъби се унищожават.

18. Метод за получаване на агрохимично средство съгласно претенция 10, характеризиращо се с това, че най-малко едно съединение с формула I съгласно претенция 1 се смесва напълно с твърди или течни добавъчни вещества и/или тензиди.

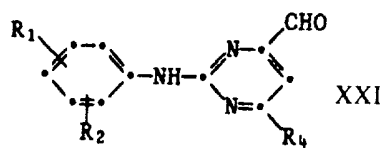
19. Съединение с формула



където: R₀ означава халоген или R₅ - SO₂, R₃ е водород, C₁-C₄-алкил; или чрез халоген, хидрокси или цианозаместен C₁-C₄-алкил; циклопропил или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен циклопропил; и R₄ е C₃-C₆-циклоалкил и/или чрез метил и/или халоген до трикратно еднакво или различно заместен C₃-C₆-циклоалкил; и R₅ е C₁-C₆-алкил или незаместен, или чрез халоген, или C₁-C₄-алкилза-

местен бензил.

20. Съединение с формула XXI



където: R₁ и R₂ означават, независимо

един от друг, водород, халоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₂-халогеналкил, C₁-C₃-алкокси или C₁-C₃-халогеналкокси; R₄ е C₃-C₆-циклоалкил или чрез метил, и/или халоген до трикратно, или

5 различно заместен C₃-C₆-циклоалкил.

Литература

1. EP 0 224 339.

2. DE 151 404.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Е.Смокова

Редактор: Е.Синкова

Пор. 37575

Тираж: 40 ЮМ