

(12) **Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

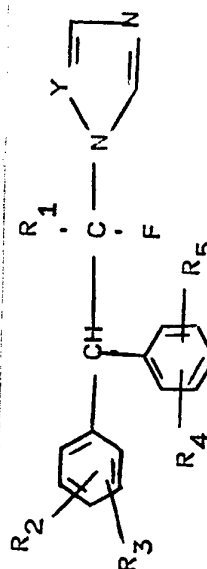
(19) **DD** (11) **238 717 A5**4(51) **A 01 N 43/50**
A 01 N 43/64**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) **AP A 01 N / 276 556 6**
(31) **2534/84-3**(22) **21.05.85**
(32) **23.05.84**(44) **03.09.86**
(33) **CH**(71) **siehe (73)**
(72) **Frick, Willy, Dr.; Meyer, Alfred, Dr.; Nyfeler, Robert, Dr., CH**
(73) **Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, CH**(54) **Mikrobizide Mittel**

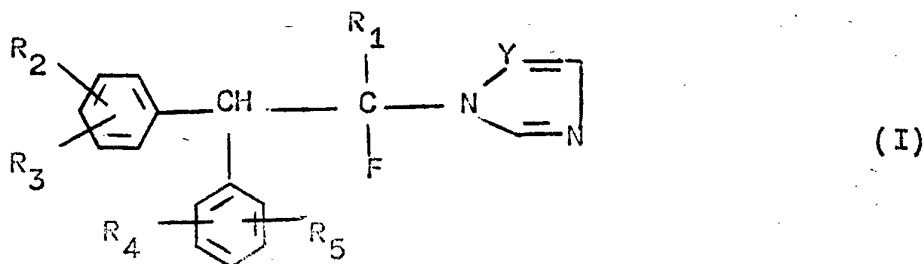
(57) Die Erfindung betrifft mikrobizide Mittel zur Bekämpfung oder Verhütung eines Befalls durch Mikroorganismen für die Anwendung in der Landwirtschaft. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Mittel mit starker mikrobizider Wirkung und breitem Mikrobizidspektrum. Erfindungsgemäß werden als Wirkstoff in den neuen mikrobiziden Mitteln 1-Fluor-1-azolyl-2,2-diarylethan-derivate der allgemeinen Formel I angewandt, worin Y für $-\text{CH}=\text{}$ oder $-\text{N}=\text{}$ steht; R_1 Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl bedeutet; und R_2 , R_3 , R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , Cyano und/oder unsubstituiertes oder durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituiertes Phenoxy stehen; unter Einschluß ihrer Säureadditionssalze und Metallkomplexe. Formel I

(I)



Erfindungsanspruch:

1. Mikrobizides Mittel zur Bekämpfung oder Verhütung eines Befalls durch Mikroorganismen, **gekennzeichnet dadurch**, daß es als mindestens eine aktive Komponente eine Verbindung der Formel I



worin

Y für -CH= oder -N= steht; R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet; und R₂, R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, CF₃, OCF₃, OCHF₂, Cyano und/oder unsubstituiertes oder durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituiertes Phenoxy stehen, zusammen mit den üblichen Formulierungshilfsstoffen enthält.

2. Mittel gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es als mindestens eine aktive Komponente eine Verbindung der Formel I enthält, worin Y für -N= steht; R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet; R₂ für Wasserstoff, 2-F, 2-Cl, 2-CH₃, 2-C₂H₅ oder 2-CF₃ steht; R₃ Wasserstoff, 4-Cl, 4-OCHF₂, 4-Phenoxy oder 4-(4'-Halophenoxy) ist; R₄ Wasserstoff, 2-F, 2-Cl, 2-CH₃, 2-C₂H₅ oder 2-CF₃ bedeutet; und R₅ für Wasserstoff, 4-Cl, 4-F, 4-OCHF₂, 4-Phenoxy oder 4(4'-Halophenoxy) steht.
3. Mittel gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es als mindestens eine aktive Komponente eine Verbindung der Formel I enthält, worin Y für -N= steht; R₁ Wasserstoff bedeutet, R₂ für Wasserstoff, 2-Cl oder 2-CH₃ steht; R₃ p-Halophenoxy bedeutet, R₄ Wasserstoff ist und R₅ für p-Halogen steht.
4. Mittel gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es als mindestens eine aktive Komponente eine Verbindung der Formel I enthält, gewählt aus der Reihe:
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-imidazol-1-yl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bis(4-chlorphenyl)-ethan
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-chlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-chlorphenyl)-2-(2-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-phenyl-2(2,4-dichlorphenyl)ethan.
5. Mittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es 0,1 bis 99% eines Wirkstoffs der Formel I, 99,9 bis 1% eines festen oder flüssigen Zusatzstoffes und 0 bis 25% eines Tensides enthält.
6. Mittel nach Punkt 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß es 0,1 bis 95% eines Wirkstoffes der Formel I, 99,8 bis 5% eines festen oder flüssigen Zusatzstoffes und 0,1 bis 25% eines Tensides enthält.
7. Verfahren zur Bekämpfung oder Verhütung eines Befalls von Kulturpflanzen durch phytopathogene Mikroorganismen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Punkt 1 auf die Pflanze oder deren Standort appliziert.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie zur Bekämpfung und/oder zur präventiven Verhütung eines Befalls von Mikroorganismen eingesetzt werden.
9. Verwendung gemäß Punkt 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I gemäß einem der Punkte 2 bis 4 eingesetzt werden.
10. Verwendung gemäß Punkt 9, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich bei den Mikroorganismen um pathogene Pilze handelt.
11. Verwendung gemäß Punkt 9, **gekennzeichnet dadurch**, daß es sich bei den Mikroorganismen um phytopathogene Pilze handelt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft mikrobizide Mittel zur Bekämpfung oder Verhütung eines Befalls durch Mikroorganismen mit einem Gehalt an neuen 1-Halo-1-azolyl-2,2-diaryl-ethan-derivaten. Die Erfindung betrifft ferner die Herstellung dieser Substanzen sowie mikrobizide Mittel, die als Wirkstoff mindestens eine dieser Verbindungen enthalten. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Wirkstoffe zur Bekämpfung schädlicher Mikroorganismen, insbesondere Pilze. Die erfindungsgemäßen Mittel werden angewandt in der Landwirtschaft.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher zur Bekämpfung von schädlichen Mikroorganismen angewandt wurden.

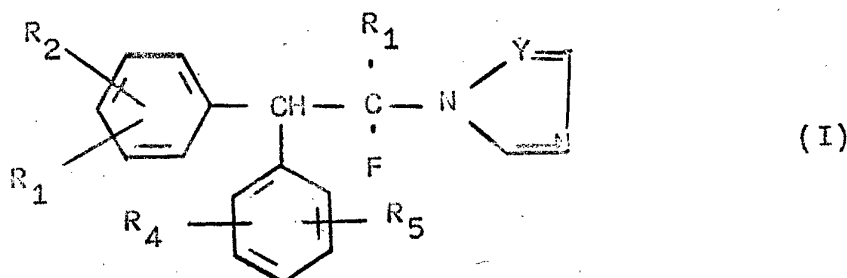
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Mitteln mit breitem Mikrobizidspektrum und starker mikrobizider Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit starker mikrobizider Wirkung aufzufinden, die als Wirkstoff in mikrobiziden Mitteln geeignet sind.

Erfindungsgemäß werden als Wirkstoff in den neuen mikrobiziden Mitteln Verbindungen der Formel I



angewandt,
worin

Y für -CH= oder -N= steht; R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet; und R₂, R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, CF₃, OCF₃, OCHF₂, Cyano und/oder unsubstituiertes oder durch Fluor und/oder Brom substituiertes Phenoxy stehen; sowie deren Säureadditionssalze und Metallkomplexe.

Halogen ist Fluor, Chlor, Brom und Jod. C₁-C₃-Alkyl bedeutet Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl.

Beispiele salzbildender Säuren sind anorganische Säuren: Halogenwasserstoffsäure wie Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure sowie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Phosphorige Säure, Salpetersäure und organische Säuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure, Propionsäure, Weinsäure, Glykolsäure, Thiocyan Säure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Oxalsäure, Ameisensäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoesäure oder 2-Acetoxybenzoesäure. Diese Säuren werden nach an sich bekannten Methoden an die freien Verbindungen der Formel I addiert.

Metallkomplexe der Formel I bestehen aus dem zugrunde liegenden organischen Molekül und einem anorganischen oder organischen Metallsalz, beispielsweise den Halogeniden, Nitraten, Sulfaten, Phosphaten, Acetaten, von Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel, Zirkonium, Kupfer, Zink.

Die Verbindungen der Formel I sind bei Raumtemperatur stabil. Sie lassen sich auf dem Agrarsektor oder verwandten Gebieten präventiv und kurativ zur Bekämpfung von pflanzenschädigenden Mikroorganismen einsetzen, dabei sind die Triazolylmethyl-derivate im Umfang der Formel I bevorzugt. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der Formel I zeichnen sich in weiten Anwendungskonzentrationen durch eine sehr gute fungizide Wirkung und problemlose Anwendung aus.

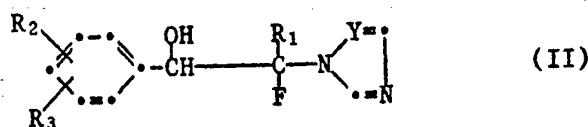
Aufgrund ihrer ausgeprägten mikrobiziden Wirkung sind folgende Substanzgruppen bevorzugt:

- a) Verbindungen der Formel I, worin Y für -N= steht; R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet; R₂ für Wasserstoff, 2-F, 2-Cl, 2-CH₃, 2-C₂H₅ oder 2-CF₃ steht; R₃ für Wasserstoff, 4-Cl, 4-OCHF₂, 4-Phenoxy oder 4-(4'-Halophenoxy) steht; R₄ Wasserstoff, 2-F, 2-Cl, 2-CH₃, 2-C₂H₅ oder 2-CF₃ bedeutet; und R₅ für Wasserstoff, 4-Cl, 4-OCHF₂, 4-Phenoxy oder 4-(4'-Halophenoxy) steht.
- b) Verbindungen der Formel I, worin Y für -N= steht; R₁ Wasserstoff bedeutet, R₂ für Wasserstoff, 2-Cl oder 2-CH₃ steht; R₃ p-Halophenoxy bedeutet, R₄ Wasserstoff ist und R₅ für p-Halogen steht.

Als Einzelsubstanzen sind z. B. folgende Verbindungen der Formel I besonders bevorzugt:

- 1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1-methyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1-ethyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-imidazol-1-yl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bis(4-chlorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-chlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-chlorphenyl)-2-(2-fluorphenyl)ethan;
1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-phenyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-ethan.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich dadurch erhalten, daß man einen Alkohol der Formel II

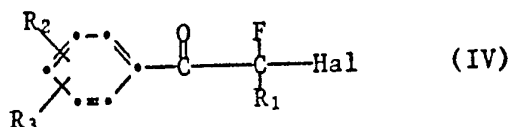


in Gegenwart einer Säure oder Lewis-Säure mit einem Benzolderivat der Formel III



umsetzt, wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und Y die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Die Reaktion wird vorteilhaft im Temperaturbereich von -20°C bis $+80^\circ\text{C}$, bevorzugt -10°C bis $+30^\circ\text{C}$, besonders bevorzugt -5°C bis $+20^\circ\text{C}$ durchgeführt. Als Lösungsmittel dient vorzugsweise ein Überschuß des Reaktanden der Formel III. Als reaktionsinerte Verdünnungsmittel können z. B. Nitrobenzol oder aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan, Hexan usw. anwesend sein. Geeignete Säuren sind z. B. konzentrierte Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Halogenwasserstoffsäuren (HCl , HF , HBr) und Sulfonsäuren wie Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure. Als Lewis-Säuren eignen sich z. B. die Halogenide des Bors, Aluminiums, Zinks, Antimons, Quecksilbers, Kupfers, Silbers oder Titans (BF_3 , ZnCl_2 , AlCl_3 , FeCl_3 , SbCl_5 , SnCl_4 , TiCl_4 , ZnCl_2 usw.). Besonders bevorzugt sind konzentrierte H_2SO_4 und AlCl_3 .

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind aus den zugrundeliegenden α,α -Dihalogenketonen der Formel IV

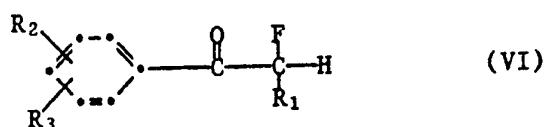


durch Reaktion mit einem Azol der Formel V



zugänglich, wobei R_1 , R_2 , R_3 und Y die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben, Hal für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom steht und Me Wasserstoff oder vorzugsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation, insbesondere Na^+ oder K^+ , darstellt. Derartige Reaktionen — Ersatz eines Halogenatoms durch einen Azolring — sind aus der Literatur hinlänglich bekannt.

Die Verbindungen der Formel IV sind durch Halogenierung der zugrunde liegenden, bekannten α -Halogenketone der Formel VI,



worin die Substituenten wie unter Formel I definiert sind, herstellbar [F. Bergmann et al., J. Am. Chem. Soc. **79**, 4178 (1957)].

Das beschriebene Herstellungsverfahren ist ein Bestandteil dieser Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I besitzen in Nachbarstellung zur Azolgruppe stets ein asymmetrisches C^* -Atom und können daher in zwei enantiomeren Formen vorliegen. Im allgemeinen entsteht bei der Herstellung dieser Substanzen ein Gemisch beider Enantiomeren. Dieses läßt sich auf übliche Weise, z. B. durch fraktionierte Kristallisation von Salzen mit optisch aktiven, starken Säuren, in die reinen optischen Antipoden aufspalten. Beide Enantiomeren können unterschiedlich biologische Aktivitäten aufweisen. In den Fällen in denen R_2 und R_3 andere Bedeutungen haben als R_4 und R_5 , tritt in Nachbarschaft zu den beiden Phenylringen ein weiteres Asymmetriezentrum auf, das zur Existenz von diastereomeren Gemischen (threo- und erythro-Form) führt. Die Diastereomeren können mit Hilfe üblicher physikalischer Methoden getrennt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft alle reinen Enantiomeren bzw. Diastereomeren und deren Gemische untereinander.

Es wurde überraschend festgestellt, daß Verbindungen der Formel I ein für praktische Bedürfnisse sehr günstiges Mikrobizid-Spektrum gegen Pilze und Bakterien aufweisen. Sie besitzen sehr vorteilhafte kurative, präventive und systemische Eigenschaften und lassen sich zum Schutz von Kulturpflanzen einsetzen. Mit den Wirkstoffen der Formel I können an Pflanzen oder an Pflanzenteilen (Früchte, Blüten, Laubwerk, Stengel, Knollen, Wurzeln) von unterschiedlichen Nutzkulturen die auftretenden Mikroorganismen eingedämmt oder vernichtet werden, wobei auch später zuwachsende Pflanzenteile von derartigen Mikroorganismen verschont bleiben.

Die Wirkstoffe sind gegen die den folgenden Klassen angehörenden phytopathogenen Pilze wirksam: Ascomyceten (z. B. *Venturia*, *Podosphaera*, *Erysiphe*, *Monilinia*, *Uncinula*); Basidiomyceten (z. B. die Gattungen *Hemileia*, *Rhizoctonia*, *Puccinia*); *Fungi imperfecti* (z. B. *Botrytis*, *Helmintosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* und *Alternaria*). Überdies wirken die Verbindungen der Formel I systemisch. Sie können ferner als Beizmittel zur Behandlung von Saatgut (Früchte, Knollen, Körner) und Pflanzenstecklingen zur Schutz vor Pilzinfektionen sowie gegen im Erdboden auftretende phytopathogene Pilze eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zeichnen sich durch besonders gute Pflanzenverträglichkeit aus.

Die Erfindung betrifft somit auch mikrobizide Mittel sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Bekämpfung pathogener Mikroorganismen, insbesondere pflanzenschädigender Pilze bzw. die präventive Verhütung eines Befalls an Pflanzen.

Als Zielkulturen für die hierin offenbarten Indikationsgebiete gelten im Rahmen dieser Erfindung z. B. folgende Pflanzenarten: Getreide: (Weizen, Gerste, Roggen, Hafer, Reis, Sorghum und Verwandte); Rüben: (Zucker- und Futterrüben); Kern-, Stein- und Beerenobst: (Äpfel, Birnen, Pflaumen, Pfirsiche, Mandeln, Kirschen, Erd-, Him- und Brombeeren); Hülsenfrüchte: (Bohnen, Linsen, Erbsen, Soja); Ölkulturen: (Raps, Senf, Mohn, Oliven, Sonnenblumen, Kokos, Rizinus, Kakao, Erdnüsse); Gurkengewächse: (Kürbis, Gurken, Melonen); Fasergewächse: (Baumwolle, Flachs, Hanf, Jute); Citrusfrüchte: (Orangen, Zitronen, Pampelmusen, Mandarinen); Gemüsesorten: (Spinat, Kopfsalat, Spargel, Kohlrarten, Möhren, Zwiebeln, Tomaten, Kartoffeln, Paprika); Lorbeergewächse: (Avocado, Cinnamomum, Kampfer) oder Pflanzen wie Mais, Tabak, Nüsse, Kaffee, Zuckerrohr, Tee, Weinreben, Hopfen, Bananen- und Naturkautschukgewächse sowie Zierpflanzen (Blumen, Sträucher, Laubbäume und Nadelbäume wie Koniferen). Diese Aufzählung stellt keine Limitierung dar.

Wirkstoffe der Formel I werden üblicherweise in Form von Zusammensetzungen verwendet und können gleichzeitig oder nacheinander mit weiteren Wirkstoffen auf die zu behandelnde Fläche oder Pflanze gegeben werden. Diese weiteren Wirkstoffe können sowohl Düngemittel, Spurenelement-Vermittler oder andere das Pflanzenwachstum beeinflussende Präparate sein. Es können aber auch selektive Herbizide, Insektizide, Fungizide, Bakterizide, Nematizide, Molluskizide oder Gemische mehrerer

Präparate sein, zusammen mit gegebenenfalls weiteren in der Formulierungstechnik üblichen Trägerstoffen, Tensiden oder anderen applikationsfördernden Zusätzen.

Geeignete Träger und Zusätze können fest oder flüssig sein und entsprechend den in der Formulierungstechnik zweckdienlichen Stoffen, wie z. B. natürlichen oder regenerierten mineralischen Stoffen, Lösungs-, Dispergier-, Netz-, Haft-, Verdickungs-, Binde- oder Düngemitteln.

Die Verbindungen der Formel I werden dabei in unveränderter Form oder vorzugsweise zusammen mit den in der Formulierungstechnik üblichen Hilfsmittel eingesetzt und werden daher z. B. zu Emulsionskonzentraten, streichfähigen Pasten, direkt versprühbaren oder verdünnbaren Lösungen, verdünnten Emulsionen, Spritzpulvern, löslichen Pulvern, Stäubemitteln, Granulaten, durch Verkapselungen in z. B. polymeren Stoffen in bekannter Weise verarbeitet. Die Anwendungsverfahren werden gleich wie die Art der Mittel den angestrebten Zielen und den gegebenen Verhältnissen entsprechend gewählt. Im Agrarsektor liegen günstige Aufwandmengen im allgemeinen bei 50 g bis 5 kg Aktivsubstanz (AS) je ha; bevorzugt 100 g bis 2 kg AS/ha, insbesondere bei 100 g bis 600 g AS/ha.

Als Lösungsmittel können in Frage kommen: Aromatische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt die Fraktionen C₈ bis C₁₂, wie z. B. Xylolgemische oder substituierte Naphtaline, Phthalsäureester wie Dibutyl- oder Dioctylphthalat, aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan oder Paraffine, Alkohole und Glykole sowie deren Ether und Ester, wie Ethanol, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonomethyl- oder Ethylether, Ketone wie Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel wie N-Methyl-2-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, sowie gegebenenfalls epoxydierte Pflanzenöle wie epoxydiertes Kokosnußöl oder Sojaöl; oder Wasser.

Besonders vorteilhafte, applikationsfördernde Zuschlagstoffe, die zu einer starken Reduktion der Aufwandmenge führen können, sind ferner natürliche (tierische oder pflanzliche) oder synthetische Phospholipide aus der Reihe der Kephale und Lecithine, wie z. B. Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerin oder Lysolecithin.

Als oberflächenaktive Verbindungen kommen je nach Art des zu formulierenden Wirkstoffes der Formel I nichtionogene, kation- und/oder anionaktive Tenside mit guten Emulgier-, Dispergier- und Netzeigenschaften in Betracht. Unter Tensiden sind auch Tensidgemische zu verstehen.

Die in der Formulierungstechnik gebräuchlichen Tenside sind u. a. in folgenden Publikationen beschrieben:

„Mc Cutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual“ BC Publishing Corp., Ringwood New Jersey, 1981;
Helmut Stache „Tensid-Taschenbuch“ Carl Hanser-Verlag München/Wien 1981.

M. and J. Ash. „Encyclopedia of Surfactants“, Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-1981.

Die agrochemischen Zubereitungen enthalten in der Regel 0,1 bis 99 %, insbesondere 0,1 bis 95 % Wirkstoff der Formel I, 99,9 bis 1 %, insbesondere 99,8 bis 5 % eines festen oder flüssigen Zusatzstoffes und 0 bis 25 %, insbesondere 0,1 bis 25 % eines Tensides.

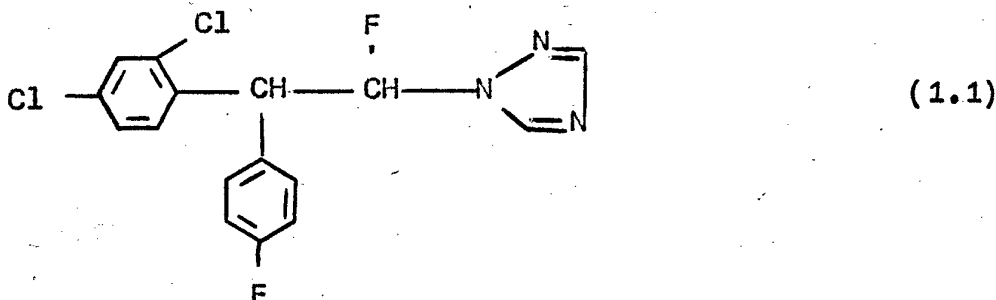
Während als Handelsware eher konzentrierte Mittel bevorzugt werden, verwendet der Endverbraucher in der Regel verdünnte Mittel.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe einzuschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben. Prozente und Teile beziehen sich auf das Gewicht.

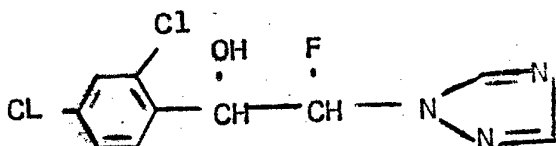
Herstellungsbeispiele

Beispiel H1: Herstellung von



1-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)ethan-1-ol;

a) Herstellung des Ausgangsproduktes



1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-fluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanol

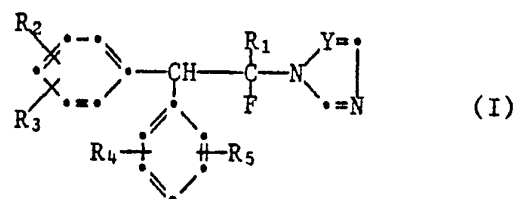
Zu einer Suspension von 2,4 g 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-fluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanon in 9,5 ml Methanol und 0,5 ml Wasser werden unter Rühren bei 5–10°C 0,12 g Natriumborhydrid eingetragen und die resultierende Mischung zuerst 1 Stunde bei 0–5°C und dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei allmählich eine klare Lösung entsteht. Diese Lösung wird dann auf Eiswasser gegossen und das Gemisch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Hochvakuumdestillation des Rückstands erhält man den obigen Alkohol als Diastereomerengemisch. Sdp. des Rohprodukts 150–160°C/0,07 mbar. Nach Kristallisation aus Diethylether/Diisopropylether erhält man das gereinigte Diastereomerengemisch in Form beiger Kristalle. Schmelzintervall 103–112°C.

b) Herstellung des Endproduktes

In ein auf 0°C gekühltes Gemisch von 1 Liter 98%iger H_2SO_4 und 300 ml Fluorbenzol werden unter kräftigem Rühren 276 g 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-fluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanol derart eingetragen, daß die Innentemperatur +10°C nicht übersteigt. Die Reaktionsmischung wird anschließend noch 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, sodann auf ca. 1,5 kg Eis gegossen und dreimal mit je 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und überschüssiges Lösungsmittel und Fluorbenzol abdestilliert. Das resultierende hellbraune Harz wird bei 0,05 mbar und 160°C (Badtemperatur) einer Kurzwegdestillation unterworfen. Man erhält 300 g (Ausbeute ca. 85%) einer hellen glasartigen Masse. Mittels Cyclohexan/Diethylether kann dieses Glas zur Kristallisation gebracht werden. Schmelzintervall 96–104°C. Die analytischen Daten zeigen, daß es sich um ein Diastereomerengemisch der Verbindung Nr. 1.1 handelt.

Analog zu den beschriebenen Arbeitsweisen lassen sich auch die nachfolgend aufgeführten Verbindungen der Formel I herstellen, die, sofern nicht speziell erwähnt, als Diastereomerengemisch anfallen:

Tabelle 1: Verbindungen der Formel I

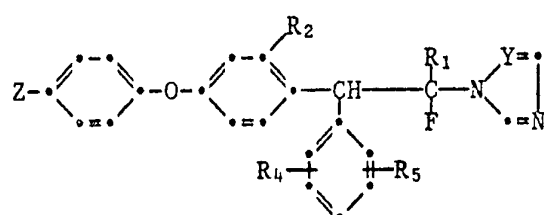


Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Y	physik. Konst. [°C]
1.1	H	2-Cl	4-Cl	H	4-F	N	Smp. 96-104°
1.2	H	2-Cl	4-Cl	H	4-F	CH	Oel
1.3	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H	4-F	N	Smp. 101-103°
1.4	C ₂ H ₅	2-Cl	4-Cl	H	4-F	N	Smp. 99-101°
1.5	H	2-Cl	4-Cl	H	H	N	n _D ⁵⁰ 1.5764
1.6	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H	H	N	Smp. 84-86°
1.7	H	2-Cl	4-Cl	2-Cl	H	N	
1.8	CH ₃	2-Cl	4-Cl	2-Cl	H	N	
1.9	H	2-Cl	4-Cl	H	4-Cl	N	n _D ⁵⁰ 1.5910
1.10	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H	4-Cl	N	n _D ⁵⁰ 1.5795
1.11	C ₂ H ₅	2-Cl	4-Cl	H	4-Cl	N	
1.12	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H	4-Br	N	Oel
1.13	H	2-Cl	4-Cl	2-F	H	N	
1.14	H	H	4-Cl	2-F	H	N	Oel
1.15	C ₃ H _{7-n}	2-Cl	4-Cl	2-F	H	N	
1.16	H	2-Cl	4-Cl	2-OCHF ₂	H	N	
1.17	H	2-Cl	4-Cl	H	4-OCF ₃	N	
1.18	H	2-Cl	H	H	4-Cl	N	
1.19	CH ₃	2-Cl	H	H	4-Cl	N	
1.20	H	2-Cl	H	H	4-F	N	
1.21	H	2-Cl	H	H	4-F	CH	
1.22	CH ₃	2-Cl	H	H	4-F	N	
1.23	H	2-F	H	H	4-F	N	Oel
1.24	CH ₃	2-F	H	H	4-F	N	
1.25	C ₂ H ₅	2-F	H	H	4-F	N	
1.26	H	H	4-Cl	H	4-Cl	N	Smp. 74-75°
1.27	CH ₃	H	4-Cl	H	4-Cl	N	
1.28	H	H	4-Cl	H	4-F	N	n _D ⁵⁰ 1.5630

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Y	physik. Konst. [°C]
1.29	H	2-CH ₃	4-Cl	H	4-Cl	N	Smp. 79-80°
1.30	CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	H	4-Cl	N	
1.31	H	2-Cl	4-OCHF ₂	H	4-Cl	N	
1.32	H	H	4-Cl	H	4-Br	N	
1.33	H	2-CF ₃	H	H	4-Cl	N	
1.34	H	2-Cl	4-Cl	2-CF ₃	H	N	
1.35	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H	4-CN	N	

Tabelle 2: Verbindungen der Formel



Verb. Nr.	R ₁	R ₂	Z	R ₄	R ₅	Y	physik. Konst. [°C]
2.1	H	H	Cl	H	H	N	n_D^{50} 1.5758
2.2	CH ₃	H	Cl	H	H	N	
2.3	CH ₃	H	Cl	H	4-F	N	
2.4	CH ₃	H	Cl	H	4-F	CH	
2.5	H	H	Br	H	4-Cl	N	
2.6	H	H	F	2-Cl	4-Cl	N	
2.7	H	CH ₃	Cl	H	H	N	
2.8	CH ₃	CH ₃	Cl	H	H	N	Smp. 125-127°
2.9	H	CH ₃	Cl	H	4-F	N	Smp. 82-84°
2.10	CH ₃	CH ₃	Cl	H	4-F	N	Smp. 95-96°
2.11	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H	4-F	N	
2.12	H	CH ₃	Cl	H	4-Cl	N	
2.13	CH ₃	CH ₃	Cl	H	4-Cl	N	
2.14	H	C ₂ H ₅	H	H	4-F	N	
2.15	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	4-F	N	
2.16	H	H	H	H	H	N	

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Verb. Nr.	R ₁	R ₂	Z	R ₄	R ₅	Y	physik. Konst. [°C]
2.17	CH ₃	H	H	H	H	N	n _D ⁵⁰ 1.5761
2.18	H	Cl	H	H	4-F	N	
2.19	CH ₃	Cl	H	H	4-F	N	
2.20	H	Cl	Cl	H	H	N	
2.21	H	Cl	Cl	H	4-F	N	
2.22	CH ₃	Cl	Cl	H	4-F	N	
2.23	C ₂ H ₅	Cl	Cl	H	4-F	N	Smp. 95-97°
2.24	H	H	Cl	H	4-Cl	N	
2.25	CH ₃	Cl	Cl	H	4-Cl	N	
2.26	H	Cl	F	H	4-Cl	N	

Formulierungsbeispiele für Wirkstoffe der Formel I (% = Gew.-%)

F1. Lösungen

	a)	b)	c)	d)
Wirkstoff aus den Tabellen	80 %	10 %	5 %	95 %
Ethylenglykol-monomethyl-ether	20 %	—	—	—
Polyethylenglykol MG 400	—	70 %	—	—
N-Methyl-2-pyrrolidon	—	20 %	—	—
Epoxydiertes Kokosnußöl	—	—	1 %	5 %
Benzin (Siedegrenzen 160–190 °C)	—	—	94 %	—

(MG = Molekulargewicht)

Die Lösungen sind zur Anwendung in Form kleinster Tropfen geeignet.

F2. Granulate

	a)	b)
Wirkstoff aus den Tabellen	5 %	10 %
Kaolin	94 %	—
Hochdisperse Kieselsäure	1 %	—
Attapulgit	—	90 %

Der Wirkstoff wird in Methylenchlorid gelöst, auf den Träger aufgesprüht und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum abgedampft.

F3. Stäubemittel

	a)	b)
Wirkstoff aus den Tabellen	2 %	5 %
Hochdisperse Kieselsäure	1 %	5 %
Talkum	97 %	—
Kaolin	—	90 %

Durch inniges Vermischen auf Trägerstoffe mit dem Wirkstoff erhält man gebrauchsfertige Stäubemittel.

F4. Spritzpulver

	a)	b)	c)
Wirkstoff aus den Tabellen	25 %	50 %	75 %
Na-Ligninsulfonat	5 %	5 %	—
Na-Laurylsulfat	3 %	—	5 %
Na-Diisobutyl-naphthalinsulfonat	—	6 %	10 %
Octylphenolpolyethylenglykoether (7–8 Mol Ethylenoxid)	—	2 %	—
Hochdisperse Kieselsäure	5 %	10 %	10 %
Kaolin	62 %	27 %	—

Der Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen gut vermischt und in einer geeigneten Mühle gut vermahlen. Man erhält Spritzpulver, die sich mit Wasser zu Suspensionen jeder gewünschten Konzentration verdünnen lassen.

F5. Emulsions-Konzentrat

Wirkstoff aus den Tabellen	10 %
Octylphenolpolyethylenglykoether (4–5 Mol Ethylenoxid)	5 %
Ca-Dodecylbenzolsulfonat	3 %
Ricinusölpolyglykoether (35 Mol Ethylenoxid)	4 %
Cyclohexanon	30 %
Xylolgemisch	50 %

Aus diesem Konzentrat können durch Verdünnen mit Wasser Emulsionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden.

F 6. Umhüllungs-Granulat

Wirkstoff aus den Tabellen	3 %
Polyethylenglykol (MG 200)	3 %
Kaolin	94 %
(MG = Molekulargewicht)	

Der fein gemahlene Wirkstoff wird in einem Mischer auf das mit Polyethylenglykol angefeuchtete Kaolin gleichmäßig aufgetragen. Auf diese Weise erhält man staubfreie Umhüllungs-Granulate.

Biologische Beispiele

Beispiel B 1: Wirkung gegen *Puccinia graminis* auf Weizen Residual-protective Wirkung

Weizenpflanzen wurden 6 Tage nach der Aussaat mit einer aus Spritzpulver des Wirkstoffes hergestellten Spritzbrühe (0,02% Aktivsubstanz) besprüht. Nach 24 Stunden wurden die behandelten Pflanzen mit einer Uredosporensuspension des Pilzes infiziert. Nach einer Inkubation während 48 Stunden bei 95–100% relativer Luftfeuchtigkeit und ca. 20°C wurden die infizierten Pflanzen in einem Gewächshaus bei ca. 22°C aufgestellt. Die Beurteilung der Rostpustelentwicklung erfolgte 12 Tage nach der Infektion.

Unbehandelte aber infizierte Kontrollpflanzen zeigten einen *Puccinia*-Befall von 100%. Verbindungen aus den Tabellen 1 und 2 zeigten gegen *Puccinia*-Pilze eine gute Wirkung. Unter anderen hemmten die Verbindungen Nr. 1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 1.10, 1.28 den *Puccinia*-Befall auf 0 bis 5%.

Beispiel B 2: Wirkung gegen *Cercospora arachidicola* auf Erdnußpflanzen

a) Residual-protective Wirkung

10–15cm hohe Erdnußpflanzen wurden mit einer aus Spritzpulver der Wirksubstanz hergestellten Spritzbrühe (0,02% Aktivsubstanz) besprüht und 48 Stunden später mit einer Konidiensuspension des Pilzes infiziert. Die infizierten Pflanzen wurden während 72 Stunden bei ca. 21°C und hoher Luftfeuchtigkeit inkubiert und anschließend bis zum Auftreten der typischen Blattflecken in einem Gewächshaus aufgestellt. Die Beurteilung der fungiziden Wirkung erfolgte 12 Tage nach der Infektion basierend auf Anzahl und Größe der auftretenden Flecken.

b) Systemische Wirkung

Zu 10–15cm hohen Erdnußpflanzen wurde eine aus Spritzpulver des Wirkstoffes hergestellte Spritzbrühe gegossen (0,06% Aktivsubstanz bezogen auf das Erdvolumen). Nach 48 Stunden wurden die behandelten Pflanzen mit einer Konidiensuspension des Pilzes infiziert und 72 Stunden bei ca. 21°C und hoher Luftfeuchtigkeit inkubiert. Anschließend wurden die Pflanzen im Gewächshaus aufgestellt und nach 11 Tagen der Pilzbefall beurteilt.

Im Vergleich zu unbehandelten, aber infizierten Kontrollpflanzen (Anzahl und Größe der Flecken = 100%), zeigten Erdnußpflanzen, die mit Wirkstoffen aus den Tabellen 1 und 2 behandelt wurden, einen stark reduzierten *Cercospora*-Befall. So verhinderten die Verbindungen Nr. 1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 1.14, 1.26, 1.28, 2.1, 2.8, 2.9 und 2.24 in obigen Versuchen das Auftreten von Flecken fast vollständig (0–10%).

Beispiel B 3: Wirkung gegen *Erysiphe graminis* auf Gerste

a) Residual-protective Wirkung

Ca. 8cm hohe Gerstenpflanzen wurden mit einer aus Spritzpulver des Wirkstoffes hergestellten Spritzbrühe (0,02% Aktivsubstanz) besprüht. Nach 3–4 Stunden wurden die behandelten Pflanzen mit Konidien des Pilzes bestäubt. Die infizierten Gerstenpflanzen wurden in einem Gewächshaus bei ca. 22°C aufgestellt und der Pilzbefall nach 10 Tagen beurteilt.

b) Systemische Wirkung

Zu ca. 8cm hohen Gerstenpflanzen wurde eine aus Spritzpulver des Wirkstoffes hergestellte Spritzbrühe gegossen (0,006% Aktivsubstanz bezogen auf das Erdvolumen). Es wurde dabei darauf geachtet, daß die Spritzbrühe nicht mit den oberirdischen Pflanzenteilen in Berührung kam. Nach 48 Stunden wurden die behandelten Pflanzen mit Konidien des Pilzes bestäubt. Die infizierten Gerstenpflanzen wurden in einem Gewächshaus bei ca. 22°C aufgestellt und der Pilzbefall nach 10 Tagen beurteilt. Verbindungen der Formel I zeigten eine gute Wirkung gegen Erysiphe-Pilze. Unbehandelte, aber infizierte Kontrollpflanzen zeigten einen Erysiphe-Befall von 100%. Unter anderen Verbindungen aus den Tabellen 1 und 2 hemmten die Verbindungen Nr. 1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.9, 1.10, 1.12, 1.14., 1.23, 1.26, 1.28, 1.32; 2.1, 2.8, 2.9, 2.10, 2.21 und 2.24 den Pilzbefall bei Gerste auf 0 bis 5%.

Beispiel B 4: Residual-protective Wirkung gegen *Venturia inaequalis* auf Apfeltrieben

Apfelstecklinge mit 10–20cm langen Frischtrieben wurden mit einer aus Spritzpulver des Wirkstoffes hergestellten Spritzbrühe (0,06% Aktivsubstanz) besprüht. Nach 24 Stunden wurden die behandelten Pflanzen mit einer Konidiensuspension des Pilzes infiziert. Die Pflanzen wurden dann während 5 Tagen bei 90–100% relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert und während 10 weiteren Tagen in einem Gewächshaus bei 20–24°C aufgestellt. Der Schorfbefall wurde 15 Tage nach der Infektion beurteilt. Verbindungen aus den Tabellen 1 und 2 bewirkten eine deutliche Hemmung des Krankheitsbefalls. So hemmten die Verbindungen 1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.9, 1.10, 1.12, 1.14, 1.23, 1.26, 1.28, 1.32; 2.1, 2.8, 2.9, 2.10, 2.21 und 2.24 den Pilzbefall fast vollständig (0–5%). Unbehandelte aber infizierte Triebe zeigten einen 100%igen *Venturia*-Befall.

Beispiel B5: Wirkung gegen *Botrytis cinerea* auf Bohnen

Residual protektive Wirkung

Ca. 10cm hohe Bohnen-Pflanzen wurden mit einer aus Spritzpulver des Wirkstoffes hergestellten Spritzbrühe (0,02% Aktivsubstanz) besprüht. Nach 48 Stunden wurden die behandelten Pflanzen mit einer Konidiensuspension des Pilzes infiziert. Nach einer Inkubation der infizierten Pflanzen während 3 Tagen bei 95–100% relativer Luftfeuchtigkeit und 21°C erfolgte die Beurteilung des Pilzbefalls. Der *Botrytis*-Befall unbehandelter aber infizierter Bohnenpflanzen betrug 100%. Der Befall nach Behandlung mit einer der Verbindungen der Formel I betrug <20%; bei Behandlung mit den Verbindungen Nr. 1.1, 1.5, 1.28 und anderen trat kein Befall auf (0–5%).

Hervorzuheben ist die ausgezeichnete Wirkung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze gegen Candidiasis und andere Infektionen durch Pilze, insbesondere Dermatophyten wie *Trichophyton*, *Blastomyces*, *Torulopsis*, *Microsporum*, *Sporotrichum*, *Aspergillus*, *Staphylococcus* und andere. In geeigneten Formulierungen kann die Zubereitung fest, halbfest oder flüssig sein und in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Suppositorien, fließenden Lösungen, Suspensionen, Cremes, Lotionen, Gelen, Salben und dergleichen vorliegen. Nicht toxische Träger, die normalerweise für feste Formulierungen verwendet werden, sind beispielsweise Tricalciumphosphat, Calciumcarbonat, Kaolin, Bentonit, Talc, Gelatine, Lactose, Stärke und dergleichen; für halbfeste Formulierungen, beispielsweise Polyalkylenglykole, Vaseline, Petrolatum und andere Cremebasen; für flüssige Zubereitungen, beispielsweise Wasser, Öle vegetabilen Ursprungs und niedrig siedende Lösungsmittel wie Isopropanol. Für die vorgenannten Anwendungszwecke können die beschriebenen Verbindungen der Formel I und deren antimikrobielle Säureadditionssalze bzw. solche Wirksubstanz enthaltende Zubereitungen Menschen und Tieren nach konventionellen Methoden verabreicht werden, beispielsweise örtlich, oral, parenteral, und dergleichen. Örtliche Verabreichung umfaßt auch intravaginale Anwendung.

Für derartige Behandlungen kann ein Flächenbereich, der von Pilz- oder Bakterienwachstum befallen ist oder gegen derartigen Befall geschützt werden soll, mit Verbindungen der Formel I oder deren antimikrobiellen Säureadditionssalzen oder solche Wirksubstanzen enthaltenden Zubereitungen behandelt werden, beispielsweise durch Bestäuben, Beträufeln, Besprühen, Spülen, Beschichten.

Für systemische, wie orale oder parenterale, Verabreichung zur Erzielung wirksamer Resultate ist es zweckmäßig, die Wirksubstanz in einer Tagesdosierung von 1–100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 5–50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise in mehrere Gaben zu verabreichen. Für lokale Verabreichung, wird jedoch proportional weniger Aktivsubstanz benötigt.

Beispiel B-6:

Bestimmung von Pilz-Hemmkonzentrationen (MIC)

36g Mycophil-Agar (bestehend aus 10g Pepton, 10g Dextrose und 16g Agar) werden in 1000ml dest. Wasser suspendiert. Je 20ml der verdünnten Suspension werden in Petrischalen (Ø85cm) gegeben und bei 35°C trocknen gelassen. Danach wird jede Agarplatte in der Schale mit einer Wirkstofflösung (Lösungsmittel Dimethylsulfoxid) mit Hilfe eines Stifts eines Steer-Applikators versetzt, so daß Wirkstoffkonzentrationen von 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 bzw. 1 mcg/ml entstehen. Jede dieser Platten wird nun an verschiedenen Stellen mit den Mikroorganismen beimpft (Tropfengröße 10 µl enthaltend 10³ Keime).

Die Inkubation bei 28°C dauert bei *Candida* 3 Tage, bei allen übrigen Mikroorganismen 7 Tage.

Die Hemmkonzentration (MIC in µg/ml) wurde an folgenden Pilzen geprüft:

SA = *Staphylococcus aureus* 10B
CA = *Candida albicans* ATCC 11651
TG = *Torulopsis glabrata* K-589
BD = *Blastomyces derm.* K-1573
TQ = *Trichophyton quinckeanum* D-24
MC = *Microsporum canis* ATCC-10214
SS = *Sporotrichum schenckii* ATCC-10212

Verb. Nr.	SA	CA	TG	BD	TQ	MC	SS
1.1	32	4	8	16	4	8	8
1.9	64	2	32	4	2	32	32
1.14	64	4	32	8	2	8	32
1.3	64	16	64	16	2	4	64
1.26	32	4	8	8	1	16	16
1.28	64	4	16	8	1	16	16