

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

138 491

Patent dodatkowy
do patentu —

Zgłoszono: 84 08 09 (P. 249122)

Pierwszeństwo: 83 08 10 dla zastrz. 1-5
84 02 08 " " 6-8
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 85 04 24

Opis patentowy opublikowano: 88 05 31



Int. Cl.⁴ A01N 43/64
C07D 249/08

Twórcy wynalazku: Kenneth Richardson, Peter John Whittle

Uprawniony z patentu: Pfizer Corporation, Colon (Republika Panamy)

ŚRODEK GRZYBOBÓJCZY I SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH TRIAZOLU

Przedmiotem wynalazku jest środek grzybobójczy do stosowania w rolnictwie oraz sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu, działających grzybobójczo i stanowiących czynną substancję tego środka.

Cechą środka według wynalazku jest to, że obok znanych, stosowanych w grzybobójczych środkach dla rolnictwa nośników i dodatków pomocniczych zawiera jako czynną substancję nową pochodną triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie mający 1, 2 albo 3 jednakowe lub różne podstawniki, takie jak atomy fluoru, chloru, bromu i jodu oraz grupy trójfluorometylowe, grupy $/C_1-C_4/$ alkilowe i grupy $/C_1-C_4/$ alkoksylowe, lub też R oznacza grupę 5-chloropirydył-2-ową, a R^1 oznacza grupę o wzorze 2, w którym n oznacza liczbę całkowitą zero, 1, 2 albo 3, lub też R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie, a R^2 oznacza atom wodoru lub grupę $/C_1-C_4/$ alkilową. Substancję czynną środka według wynalazku może też stanowić dopuszczalna w rolnictwie sól związku o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe związki o wyżej opisanym wzorze 1, albo dopuszczalne w rolnictwie lub w farmakologii sole tych związków. Związki te działają grzybobójczo i mogą być stosowane jako czynne substancje nie tylko w środkach grzybobójczych dla rolnictwa, ale także w środkach przeznaczonych do zwalczania zakażeń powodowanych przez grzyby u ludzi i zwierząt.

Gdy we wzorze 1 R oznacza podstawiony rodnik fenyłowy, to korzystnie jest to rodnik fenyłowy z 1 lub 2 jednakowymi albo różnymi podstawnikami, korzystnie stanowiącymi atomy fluoru, chloru, bromu i jodu lub grupy $-CF_3$. Przykładami takich podstawionych rodników fenyłowych są rodniki takie jak 4-fluorofenyłowy, 4-chlorofenyłowy, 4-trójfluorometylofenylofenyłowy, 2-fluorofenyłowy, 2,4-dwuchlorofenyłowy, 2,4-dwufluorofenyłowy, 2-fluoro-4-chlorofenyłowy, 2,5-dwufluorofenyłowy, 2,4,6-trójfluorofenyłowy i 4-bromo-2,5-dwufluorofenyłowy. **Najkorzystniej R oznacza rodnik 2,4-dwufluorofenyłowy, 2,4-dwuchlorofenyłowy, 4-chlorofenyłowy lub 4-fluorofenyłowy.** Symbol n we wzorach 2 i 3 korzystnie oznacza liczbę 1 lub 2, zaś R^2 we wzorze 3 korzystnie oznacza atom wodoru, grupę $-CH_3$ lub $-C_2H_5$.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę ulegającą odszczepieniu, poddaje się reakcji z anionem o wzorze $\text{CF}_3/\text{CF}_2/\text{C}_n^\ominus$, w którym n ma wyżej podane znaczenie, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie. Otrzymany związek ewentualnie poddaje się dalszym reakcjom, a mianowicie /a/, przez redukcję tego związku wytwarza się związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie, a R^2 oznacza atom wodoru, albo /b/ otrzymany związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie i R^1 oznacza grupę o wyżej opisanym wzorze 2, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R^2X , w którym R^2 oznacza rodnik $/\text{C}_1-\text{C}_4/$ alkilowy i X oznacza grupę -MgBr lub -MgJ albo atom litu, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie, a R^2 oznacza rodnik $/\text{C}_1-\text{C}_4/$ alkilowy. Związki o wzorze 1 otrzymane w dowolnym z wyżej podanych etapów ewentualnie przeprowadza się w sole dopuszczalne w rolnictwie lub w farmakologii.

Przebieg podstawowego procesu według wynalazku przedstawia schemat 1, przy czym symbole R, Q i n, występujące we wzorach w tym schemacie, mają wyżej podane znaczenie. Anion o wzorze $\text{CF}_3/\text{CF}_2/\text{C}_n^\ominus$ korzystnie dostarcza się w postaci odczynnika Grignarda $\text{CF}_3/\text{CF}_2/\text{C}_n^\ominus\text{MgJ}$ lub $\text{CF}_3/\text{CF}_2/\text{C}_n^\ominus\text{MgBr}$, a przeważnie w postaci mieszaniny obu tych związków, wytwarzanej z $\text{CF}_3/\text{CF}_2/\text{C}_n^\ominus\text{J}$ oraz bromku metylomagnezowego. Reakcję tę przeważnie prowadzi się w ten sposób, że związek o wzorze $\text{CF}_3/\text{CF}_2/\text{C}_n^\ominus\text{J}$ - w którym n ma wyżej podane znaczenie, w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika, np. bezwodnego eteru, poddaje się reakcji z bromkiem metylomagnezowym w temperaturze około -65°C do -75°C , miesza w tej temperaturze w ciągu około 0,5 godziny, po czym dodaje się powoli związek o wzorze 4 w rozpuszczalniku, np. w bezwodnym eterze i miesza w temperaturze -65°C lub niższej w ciągu około 1 godziny, a następnie pozwala się na powolne ogrzanie się mieszaniny do temperatury około -25°C . Następnie dodaje się do mieszaniny wodny roztwór chlorku amonowego, oddziela warstwę eterową i płucze ją wodą, a warstwę wodną ekstrahuje się eterem. Połączone roztwory eterowe suszy się nad MgSO_4 , odperowuje i pozostałość chromatografuje w znany sposób na krzemionce, otrzymując związek o wzorze 1a, to jest związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej opisane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie.

Produkty wyjściowe o wzorze 4 można wytwarzać znanymi sposobami, np. na drodze reakcji, których przebieg przedstawia schemat 2. We wzorach występujących w tym schemacie R ma wyżej podane znaczenie. Jako produkt wyjściowy w tym procesie najkorzystniej stosuje się ester etylowy, a skrót DMF oznacza dwumetyloformamid.

Diole o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie i R^2 oznacza atom wodoru, wytwarza się przez redukcję związków o wyżej opisanym wzorze 1a. Redukcję taką prowadzi się zwykłymi sposobami, korzystnie za pomocą wodorku borosodowego. Diole o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie i R^2 oznacza rodnik $/\text{C}_1-\text{C}_4/$ alkilowy, wytwarza się na drodze reakcji związków o wyżej opisanym wzorze 1a ze związkiem o wzorze R^2X , w którym R^2 oznacza rodnik $/\text{C}_1-\text{C}_4/$ alkilowy i X oznacza grupę o wzorze -MgBr lub -MgJ albo atom litu. Reakcję tę prowadzi się zwykłymi sposobami.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają 1 lub 2 asymetryczne atomy węgla i wynalazek obejmuje wytwarzanie związków o wzorze 1 zarówno w postaci rozdzielonych izomerów lub diastereoizomerów jak i w postaci nie rozdzielonych mieszanin. Związki o wzorze 1 można przeprowadzać zwykłymi sposobami w dopuszczalne w rolnictwie lub w farmakologii sole addycyjne z mocnymi kwasami, np. z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym lub metanosulfonowym. Sole te wytwarza się np. przez mieszanie roztworów zawierających równomolowe ilości zasady o wzorze 1 i kwasu, po czym nierozpuszczalną sól odsącza się, a jeżeli sól jest rozpuszczalna, to odparowuje się rozpuszczalnik. W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie soli związków o wzorze 1 z metalami alkalicznymi. Sole takie wytwarza się zwykłymi sposobami.

Związki o wzorze 1 i ich sole działają grzybobójczo i mogą być stosowane do zwalczania zakażeń powodowanych przez grzyby u roślin oraz u zwierząt, w tym także u ludzi. Są one skuteczne przy zwalczaniu zakażeń miejscowych wywołanych np. przez mikroorganizmy takie jak: *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* lub *Epidermophyton*, zakażeń błon śluzowych powodowanych przez *Candida albicans* /np. pleśniawka jamy ustnej u niemowląt i pleśniawka pochwy/. Mogą one też być stosowane do zwalczania układowych zakażeń, powodowanych np. przez *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* lub *Blastomyces*.

Oceny grzybobójczej aktywności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku można dokonywać *in vitro* przez określanie minimalnego stężenia inhibitującego /m.i.c./, to jest stężenia badanego związku w odpowiednim środowisku, przy którym to stężeniu nie następuje rozwój określonego mikroorganizmu. W praktyce przygotowuje się szeregi płytek agarowych, z których każda ma wprowadzony badany związek w określonym stężeniu i płytki te zakaża się typową kulturą mikroorganizmu, np. *Candida albicans*, a następnie poddaje się hodowli w temperaturze 37°C w ciągu 48 godzin, po czym bada się, czy na płytkach grzyb rozwinął się czy też nie. Na podstawie tych wyników określa się odpowiednią wartość m.i.c. W podobny sposób można prowadzić badania z innymi mikroorganizmami, takimi jak *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* i *Toluropsis glabrata*.

Ocenę tych związków *in vivo* prowadzi się podając różne dawki badanych związków dootrzewnowo, dożylnie lub doustnie myszom zakażonym szczepem *Candida albicans*. Obserwacje prowadzi się w ciągu 48 godzin, porównując liczbę myszy, które pozostały przy życiu z liczbą myszy w próbie kontrolnej, którym nie podano badanego środka i które nie przeżyły. Na podstawie tych wyników określa się dawkę badanego związku, która daje w 50% ochronę przed zabójczym działaniem mikroorganizmu. Wyniki takich prób podano niżej w przykładzie.

Związki o wzorze 1 można wprawdzie podawać ludziom same, ale na ogół podaje się je w mieszaninie z farmakologicznym nośnikiem, dobranym odpowiednio do sposobu podawania środka. Na przykład, środki te można podawać doustnie w postaci tabletek zawierających jako nośnik skrobię lub laktozę, w postaci kapsułek albo w postaci roztworów lub zawiesin, zawierający ewentualnie także substancje zapachowe i barwiące. Środki te można wstrzykiwać pozajelitowo, np. dożylnie, domięśniowo albo podskórnie. Do podawania pozajelitowego najkorzystniej jest stosować te środki w postaci wyjałowionych roztworów wodnych, zawierających oprócz związku o wzorze 1 ewentualnie inne substancje, np. sole lub glikozę w takiej ilości, aby roztwór był izotoniczny z krwią.

Dzienna dawka związków o wzorze 1 przy doustnym lub pozajelitowym podawaniu ludziom wynosi 0,1-5 mg/kg /w dawkach podzielonych/. Tabletki lub kapsułki zawierają od 5 mg do 0,5 g czynnej substancji i mogą być podawane po jednej lub w większej liczbie, w zależności od wieku, wagi ciała i reakcji pacjenta. Środki zawierające związki o wzorze 1 mogą być też stosowane w postaci czopków lub krążków, a także miejscowo w postaci roztworów, kremów, maści lub proszku do posypywania. Środki w postaci kremu mogą zawierać związek o wzorze 1 w wodnej emulsji poliglikoli etylenowych lub ciekłej parafiny. Związki te można też wprowadzać w ilości 1-10% wagowych do maści zawierającej biały воск lub białą, miękką parafinę, ewentualnie z utrwalaczami i substancjami konserwującymi.

Związki o wzorze 1 i ich sole działają skutecznie przeciwko licznym grzybom, powodującym choroby roślin, np. takim jak różne odmiany rdzy i pleśnie, toteż są użyteczne jako substancje czynne w środkach grzybobójczych do ochrony roślin i nasion oraz do zwalczania zakażeń przez grzyby. Aktywność tych związków przeciwko grzybom atakującym rośliny ocenia się *in vitro* mierząc minimalnie stężenie inhibitujące w sposób opisany wyżej, z tą tylko różnicą, że płytki poddaje się hodowli w temperaturze 30°C w ciągu 48 godzin lub w ciągu dłuższego okresu czasu, stwierdzając wzrost lub brak wzrostu. Próby takie wykazały, że środek według wynalazku działa skutecznie przeciwko mikroorganizmom takim jak *Cochliobolus carbonum*, *Pyricularia oryzae*, *Glomerella cingulata*, *Penicillium digitatum*, *Botrytis cinerea* i *Rhizoctonia solani*.

W rolnictwie i ogrodnictwie środek według wynalazku stosuje się w postaci preparatów o konsystencji dostosowanej do sposobu stosowania, a mianowicie w postaci proszków do opylania, preparatów ziarnistych, zaprawy do nasion, wodnych roztworów, dyspersji lub emulsji, preparatów do moczenia, cieczy do rozpylania, w postaci aerozoli lub preparatów do odymiania. Środki te oprócz czynnej substancji zawierają znane nośniki i rozcieńczalniki, dopuszczalne w rolnictwie lub ogrodnictwie i wytwarza się je znanymi sposobami. Środki te mogą też zawierać obok związków o wzorze 1 inne substancje czynne, np. chwastobójcze, owadobójcze lub też i inne substancje grzybobójcze. Środki według wynalazku stosuje się różnymi metodami, np. bezpośrednio na listowie roślin, łodygi, gałęzie, nasiona lub korzenie, albo wprowadza się je do ziemi lub innego podłoża roślin. Środki te nie tylko zwalczają choroby roślin, ale także chronią rośliny lub nasiona przed atakiem grzybów.

P r z y k ł a d IA. Wytwarzanie 1-/etoksykarbonylo/-1-/4-fluorofenylo/-2-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-etanolu. Reakcję prowadzi się zgodnie ze schematem 3. Symbol Et we wzorach występujących w tym schemacie oznacza rodnik etylowy. 50 g /0,29 mola/ p-fluorobenzenu traktuje się 10 g /0,42 mola/ wiórków magnezowych w 200 ml bezwodnego eteru, wytwarzając odczynnik Grignarda. Otrzymany roztwór odczynnika Grignarda dodaje się do roztworu 46,4 g /0,24 mola/ bromopirronianu etylowego w 300 ml bezwodnego eteru i utrzymuje roztwór w temperaturze -70°C do -65°C w ciągu około 2 godzin, po czym miesza w temperaturze -70°C w ciągu 0,5 godziny i następnie pozostawia na okres około 0,5 godziny, aby mieszanina ogrzała się do temperatury -30°C .

Utrzymując następnie mieszaninę w temperaturze poniżej 0°C dodaje się 100 g chlorku amonowego w 300 ml wody, pozwala na ogrzanie się roztworu do temperatury pokojowej, oddziela warstwę eterową i warstwę wodną ekstrahuje 2 porcjami po 500 ml eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad MgSO_4 i odparowuje. Otrzymany jako produkt pośredni związek o wzorze 5 poddaje się w stanie surowym reakcji z 50 g /0,72 mola/ 1,2,4-triazolu i 100 g /0,72 mola/ bezwodnego węglanu potasowego w 300 ml bezwodnego dwumetyloformanidu w temperaturze $50-60^{\circ}\text{C}$ w ciągu około 4 godzin, po czym pozostawia mieszaninę do ochłodzenia się do temperatury pokojowej i dodaje 500 ml eteru. Warstwę eterową płucze się 500 ml wody, a warstwę wodną ekstrahuje 2 porcjami po 500 ml eteru. Połączone roztwory eterowe płucze się 3 porcjami wody po 200 ml, suszy nad MgSO_4 i odparowuje, otrzymując związek podany w tytule przykładu. Surowy produkt chromatografuje się na krzemionce /0,062-0,035 mm/ eluując octanem etylu. Otrzymany produkt rozciera się z benzyną / $60-80^{\circ}\text{C}$ / i otrzymuje 20 g produktu czystego, co stanowi 30% wydajności teoretycznej. Do celów analitycznych małą próbkę otrzymanego związku przeprowadza się w sól z kwasu metanosulfonowym na drodze reakcji z tym kwasem w środowisku bezwodnego eteru i następnie przekrystalizowanie z octanu etylu. Otrzymana sól topnieje w temperaturze $142-144^{\circ}\text{C}$.

Analiza: Wzór $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ znaleziono: 45,1% C, 4,9% H, 11,1% N, obliczono: 44,8% C, 4,8% H, 11,2% N.

P r z y k ł a d IB. Wytwarzanie 2-hydroksy-2-/4-fluorofenylo/-4,4,5,5,5-pięćiofluoro-1/1H-1,2,4-triazolilo-1/-pentanonu-3. Przebieg tego procesu przedstawia schemat 5. Do chłodzonej stałym dwutlenkiem węgla kolby zawierającej 40 ml bezwodnego eteru, ochłodzonego do temperatury -70°C , wprowadza się 5 g /0,02 mola/ gazowego jodku pięćiofluorometylowego, po czym w ciągu 5 minut, utrzymując mieszaninę w temperaturze -70°C do -65°C , dodaje się 5,8 ml trójmolekularnego roztworu bromku metylomagnezowego /0,017 m/ i miesza w temperaturze -70°C w ciągu 0,5 godziny. Następnie, utrzymując temperaturę nie wyższą niż 65°C , dodaje się w ciągu 10 minut 1,3 g /0,0047 mola/ 1-etoksykarbonylo-1-/4-fluorofenylo/-2-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-etanolu w 10 ml bezwodnego eteru, miesza w temperaturze -70°C w ciągu 1 godziny i pozostawia mieszaninę na okres 1,5 godziny, zezwalając na ogrzanie się jej do temperatury -25°C .

Do otrzymanej mieszaniny dodaje się roztwór 5 g chlorku amonowego w 30 ml wody, oddziela warstwę eterową i warstwę wodną ekstrahuje 2 porcjami po 40 ml eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad MgSO_4 i odparowuje, otrzymując podany w tytule keton, który w stanie surowym ma konsystencję oleistą. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na krzemionce /0,062-

0,035 mm/, eluując octanem etylu z benzyną 60-80°C w stosunku objętościowym 4:1. Otrzymuje się 1,2 g produktu, co stanowi 55% wydajności teoretycznej. Produkt przekrystalizowany z cykloheksanu topnieje w temperaturze 128-132°C.

Analiza: Wzór $C_{13}H_9F_6N_3O_2$ znaleziono 44,3% C, 2,6% H, 11,7% N, obliczono: 44,2% C, 2,6% H, 11,9% N.

Przykłady II - V. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I /A/ i /B/, stosując odpowiednie produkty wyjściowe, wytworzono związki o wzorze 1, w którym R i R¹ mają znaczenie podane w tabeli 1. W tabeli tej podano również charakterystykę otrzymanych związków, przy czym w ostatniej rubryce tabeli wyniki analizy podane w wierszach górnych są wynikami znalezionymi, a podane w wierszach dolnych są wartościami obliczonymi z wzorów.

T a b e l a 1

Numer przy- kładu	R	R ¹	Tempera- tura topnie- nia °C	Wyniki analizy elementarnej		
				%C	%H	%N
II	Wzór 6	-O/C/CF ₂ /CF ₃	130-133	41,6	2,2	10,4
				41,7	2,25	10,4
III	Wzór 7	-O/CCF ₂ CF ₃	147-150	42,0	2,2	11,1
				42,1	2,2	11,3
IV	Wzór 8	-O/CCF ₂ CF ₃	151-153	38,9	2,1	10,5
				38,6	2,0	10,4
V	Wzór 9	-O/CCF ₂ CF ₃	100-101	42,0	2,4	11,4
				42,2	2,45	11,4

W pierwszej fazie tego procesu wytwarzano estry o wzorze 4, w którym Q oznacza grupę etoksyłową, a R ma znaczenie podane w tabeli 2, w której podano również charakterystykę otrzymanych związków, przy czym wyniki analizy elementarnej podano tak, jak w tabeli 1. Pierwszy ze związków podanych w tabeli 2 charakteryzowano w postaci soli z kwasem metanosulfonowym, zaś drugi wytworzono stosując 2,4-dwuchlorojodobenzen.

T a b e l a 2

R	Temperatura topnienia °C	Wyniki analizy elementarnej		
		%C	%H	%N
Wzór 7	117-119	42,45	4,3	10,6
		42,75	4,4	10,7
Wzór 8	126-128	47,1	4,0	12,8
		47,3	4,0	12,7
Wzór 9	50-52	53,8	5,2	14,0
		52,8	4,8	14,2

P r z y k ł a d VI. Wytwarzanie 2-/4-fluorofenylo/-4,4,5,5,5-pięciofluoro-1-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-pentanodiolu-2,3. Proces ten przebiega zgodnie ze schematem 5. Roztwór 0,2 g /0,00057 mola/ 2-hydroksy-2-/4-fluorofenylo/-4,4,5,5,5-pięciofluoro-1-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-pentanonu-3 w 10 ml alkoholu izopropylowego chłodzi się lodem, dodaje 0,2 g /0,005 mola/ wodoru borosodowego i chłodząc w kąpieli lodowej miesza w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 10 ml 2n kwasu solnego, odparowuje alkohol izopropylowy i do pozostałego roztworu dodaje rozciekzonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego aż do uzyskania odczynu obojętnego, po czym ekstrahuje się mieszaninę 3 porcjami po 10 ml chlorku metylenu. Połączone wyciągi suszy się nad $MgSO_4$, odparowuje i pozostałość chromatografuje na krzemionce /0,062-0,035 mm/ eluując octanem etylu. Otrzymuje się 0,09 g czystego związku podanego w tytule przykładu. Produkt przekrystalizowany z octanu etylu z benzyną o temperaturze wrzenia $60-80^{\circ}C$ topnieje w temperaturze $165-168^{\circ}C$.

Analiza. Wzór $C_{13}H_{11}F_6N_3O_2$. Znaleziono: 44,2% C, 3,1% H, 11,9% N, obliczono: 43,95% C, 3,1% H, 11,8% N.

P r z y k ł a d y VII-IX. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI przez redukcję odpowiednich ketonów wodorkiem borosodowym wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R i R^1 mają znaczenie podane w tabeli 3. W tabeli tej podano również temperatury topnienia otrzymanych związków oraz wyniki ich analizy elementarnej, zestawione w sposób podany przy omawianiu tabeli 1.

T a b e l a 3

Numer przykładu	R	R^1	Temperatura topnienia $^{\circ}C$	Wyniki analizy elementarnej		
				%C	%H	%N
VII	Wzór 7	-/OH/CHCF ₂ CF ₃	197-199	41,9	2,5	11,2
				41,8	2,7	11,3
VIII	Wzór 6	-/OH/CH/CF ₂ /2 CF ₃	145-148	41,4	2,7	10,3
				41,5	2,7	10,4
IX	Wzór 8	-/OH/CHCF ₂ CF ₃	200-203	38,4	2,5	10,2
				38,4	2,5	10,35

P r z y k ł a d X. Wytwarzanie 2-/2,4-dwufluorofenylo/-3-metylo-4,4,5,5,5-pięciofluoro-1-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-pentanodiolu-2,3. Przebieg tego procesu przedstawia schemat 6. Do roztworu 0,5g /0,00135 mola/ 2-/2,4-dwufluorofenylo/-2-hydroksy-4,4,5,5,5-pięciofluoro-1-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-pentanonu-3 w 50 ml eteru dwuetylowego, który uprzednio wysuszono sodem, dodaje się najpierw 1,35 ml 3m roztworu bromku metylomagnezowego /0,00405 mola/, a następnie 15 ml bezwodnego tetrahydrofuranu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi, dodaje 50 ml 5% roztworu wodnego chlorku amonowego, a następnie 100 ml octanu etylowego. Po rozdzieleniu faz suszy się fazę organiczną nad $MgSO_4$ i chromatografuje na kolumnie z krzemionki /0,062-0,035 mm/, eluując 500 ml mieszaniny octanu etylowego z dwuetyloaminą 95:5. Najpierw eluuje się diastereoizomer I, a następnie diastereoizomer II. Odpowiednie frakcje odparowuje się, uzyskując poszczególne diastereoizomery.

D i a s t e r e o i z o m e r I. Otrzymuje się 123 mg produktu o temperaturze topnienia 148-150°C.

Analiza: Wzór $C_{14}H_{12}F_7N_3O_2$

	%C	%H	%N
znaleziono:	43,7	3,15	10,7
obliczono:	43,4	3,1	10,8

D i a s t e r e o i z o m e r II. Otrzymuje się 60 mg produktu o temperaturze topnienia 127-129°C.

Analiza: Wzór $C_{14}H_{12}F_7N_3O_2$

	%C	%H	%N
znaleziono:	43,5	3,1	10,8
obliczono:	43,4	3,1	10,8

Łącznie otrzymuje się 183 mg związku podanego w tytule przykładu, co stanowi 35% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d y XI-XIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie X, stosując odpowiednie ketony oraz bromek metylomagnezowy lub bromek etylomagnezowy, otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R ma znaczenie podane w tabeli 3, a R^1 oznacza grupę o wzorze, w którym n oznacza liczbę 1, a R^2 ma znaczenie podane w tabeli 4. W tabeli tej podano również temperatury topnienia otrzymanych produktów oraz wyniki ich analizy elementarnej, przedstawione w sposób podany przy opisywaniu w tabeli 1.

T a b e l a 4

Numer przy- kładu	R	R^2	Temperatura top- nienia °C	Wyniki analizy elementarnej		
				%C	%H	%N
XI	Wzór 6	CH_3	Diastereoizomer I 207-209	45,5	3,65	11,4
				45,5	3,55	11,4
			Diastereoizomer II 173-174	45,7	3,55	11,4
				45,5	3,55	11,4
XII	Wzór 9	CH_3	Diastereoizomer I 184-185	43,6	3,4	10,9
				43,8	3,5	11,0
			Diastereoizomer II 174-176	43,5	3,4	10,9
				43,8	3,5	11,0
XIII	Wzór 7	C_2H_5	Diastereoizomer I 110-112	45,35	3,6	10,2
				44,9	3,5	10,5
			Diastereoizomer II jako jednowodzian 174-176	43,1	3,3	9,9
				42,9	3,3	10,0

Jak wspomniano wyżej, aktywność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku badano *in vivo* na myszach, określając wartość PD_{50} dla tych związków przeciwko *Candida albicans*. Badane związki podawano doustnie. Wyniki podano w tabeli 5.

T a b e l a 5

Numer przykładu, w którym wytworzono badany związek	Wartość PD ₅₀ ng/kg
IE	0,7
II	1,4
III	<1,0
IV	<1,0
V	<1,0
VI	<1,0
VII	<1,0
VIII	3,1
IX	<1,0
X diastereoizomer I	<1,0
diastereoizomer II	<1,0
XI diastereoizomer I	<1,0
diastereoizomer II	<1,0
XII diastereoizomer I	<1,0
diastereoizomer II	<1,0
XIII diastereoizomer I	1,3
diastereoizomer II	<1,0

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Środek grzybobójczy do stosowania w rolnictwie, zawierający substancję czynną o działaniu grzybobójczym oraz znany, dopuszczalny w rolnictwie nośnik lub rozcieńczalnik i ewentualnie dodatki pomocnicze, z n a m i e n n y t y m, że jako czynną substancję zawiera nową pochodną triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie mający 1, 2 albo 3 jednakowe lub różne podstawniki, takie jak atomy fluoru, chloru, bromu i jodu oraz grupy trójfluorometylowe, grupy /C₁-C₄/ alkilowe i grupy /C₁-C₄/ alkoksylowe, lub też R oznacza grupę 5-chloropirydył-2-ową, a R¹ oznacza grupę o wzorze 2, w którym n oznacza liczbę całkowitą zero, 1, 2 lub 3, albo R¹ oznacza grupę o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie, a R² oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, albo też środek ten zawiera jako czynną substancję dopuszczalną w rolnictwie sól związku o wzorze 1.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie mający 1, 2 lub 3 jednakowe albo różne podstawniki, takie jak atomy fluoru, chloru, bromu i jodu oraz grupy trójfluorometylowe, grupy /C₁-C₄/ alkilowe i grupy /C₁-C₄/ alkoksylowe, albo R oznacza grupę 5-chloropirydył-2-ową, a R¹ oznacza grupę o wzorze 2, w którym n oznacza liczbę całkowitą zero, 1, 2 lub 3, albo R¹ oznacza grupę o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie i R² oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, jak również dopuszczalnych w rolnictwie lub w farmakologii soli związków o wyżej opisanym wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie i Q oznacza grupę ulegającą odszczepieniu, poddaje się reakcji z anionem o wzorze CF₃/CF₂/n[⊖], w którym n ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza grupę o wyżej opisanym wzorze 2, ewentualnie poddaje się redukcji, wytwarzając związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza grupę o wzorze 3, w którym R² oznacza atom wodoru i n ma wyżej podane znaczenie, albo otrzymany związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza grupę o wyżej opisanym wzorze 2, ewentualnie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R²X, w którym R² oznacza rodnik metylowy i X oznacza grupę o wzorze -MgBr lub -MgJ albo atom litu, wytwarzając związek o wzorze

1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie i R^2 oznacza rodnik metylowy, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego sól dopuszczalną w rolnictwie lub w farmakologii.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 4, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 2, a Q oznacza grupę $/C_1-C_4/$ alkoksylową, a jako związek będący źródłem anionu o wzorze $CF_3/CF_2/n^{\ominus}$ stosuje się związek o wzorze $CF_3/CF_2/n^{\ominus}MgBr$ lub o wzorze $CF_3/CF_2/n^{\ominus}MgJ$, w których to wzorach n ma znaczenie podane w zastrzeżeniu 2, albo też stosuje się mieszaninę związków o obu tych wzorach.

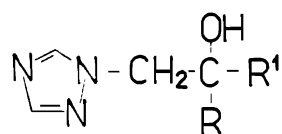
4. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że otrzymany związek o wzorze 1, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 2, a R^1 oznacza grupę o wzorze 2, w którym n oznacza liczbę całkowitą zero, 1, 2 lub 3, poddaje się redukcji za pomocą wodoru borosodowego, wytwarzając związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym R^2 oznacza atom wodoru i n ma wyżej podane znaczenie.

5. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że mieszaninę jodku pięciofluorometylowego i bromku metylomagnezowego poddaje się reakcji z 1-etoksykarbonylo-1-/2,4-dwufluorofenylo/-2-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-etanolem, po czym otrzymany produkt poddaje się reakcji z bromkiem metylomagnezowym, wytwarzając 2-/2,4-dwufluorofenylo/-3-metylo-4,4,5,5,5-pięciofluoro-1-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-pentanodiol-2,3.

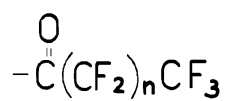
6. Środek grzybobójczy do stosowania w rolnictwie, zawierający substancję czynną o działaniu grzybobójczym oraz znany dopuszczalny w rolnictwie nośnik lub rozcieńczalnik i ewentualnie dodatki pomocnicze, z n a m i e n n y t y m, że jako czynną substancję zawiera nową pochodną triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie mający 1, 2 albo 3 jednakowe lub różne podstawniki, takie jak atomy fluoru, chloru, bromu i jodu oraz grupy trójfluorometyłowe, grupy $/C_1-C_4/$ alkilowe i grupy $/C_1-C_4/$ alkoksylowe, lub też R oznacza grupę 5-chloropirydył-2-ową, a R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym n oznacza liczby całkowite zero, 1, 2 lub 3, a R^2 oznacza rodnik $/C_2-C_4/$ alkilowy, albo też środek ten zawiera jako czynną substancję dopuszczalną w rolnictwie sól związku o wzorze 1.

7. Sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie mający 1, 2 lub 3 jednakowe albo różne podstawniki, takie jak atomy fluoru, chloru, bromu i jodu oraz grupy trójfluorometyłowe, grupy $/C_1-C_4/$ alkilowe i grupy $/C_1-C_4/$ alkoksylowe, albo R oznacza grupę 5-chloropirydył-2-ową, a R^1 oznacza grupę o wzorze 3, w którym n oznacza liczbę całkowitą zero, 1, 2 lub 3, a R^2 oznacza rodnik $/C_2-C_4/$ alkilowy, jak również dopuszczalnych w rolnictwie lub w farmakologii soli związków o wyżej opisanym wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie i Q oznacza grupę ulegającą odszczepieniu, poddaje się reakcji z anionem o wzorze $CF_3/CF_2/n^{\ominus}$, w którym n ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę o wzorze 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R^2X , w którym R^2 oznacza rodnik $/C_2-C_4/$ alkilowy i X oznacza grupę o wzorze $-MgBr$ lub $-MgJ$ albo atom litu, po czym wytworzony związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego sól dopuszczalną w rolnictwie lub w farmakologii.

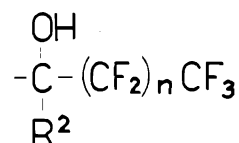
8. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 4, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 2, a Q oznacza grupę $/C_1-C_4/$ alkoksylową, zaś jako związek będący źródłem anionu o wzorze $CF_3/CF_2/n^{\ominus}$ stosuje się związek o wzorze $CF_3/CF_2/n^{\ominus}MgBr$ lub o wzorze $CF_3/CF_2/n^{\ominus}MgJ$, w których to wzorach n ma znaczenie podane w zastrz. 2, albo też stosuje się mieszaninę związków o obu tych wzorach.



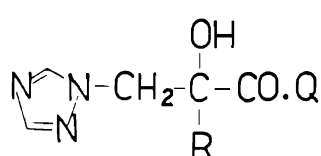
Wzór 1



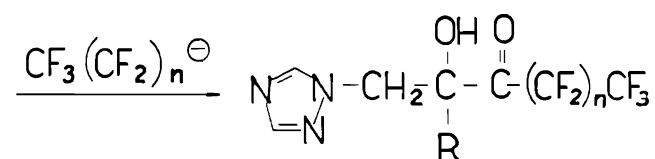
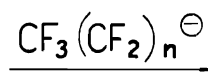
Wzór 2



Wzór 3

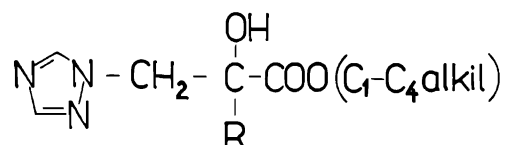
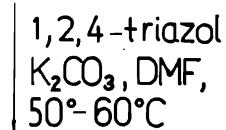
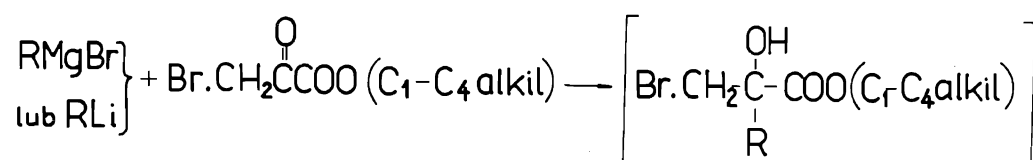


Wzór 4



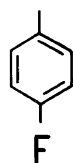
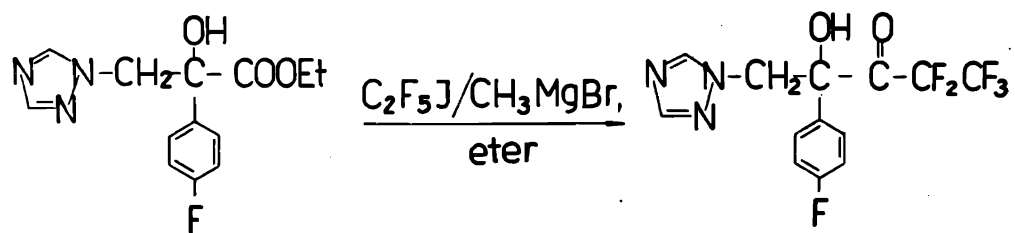
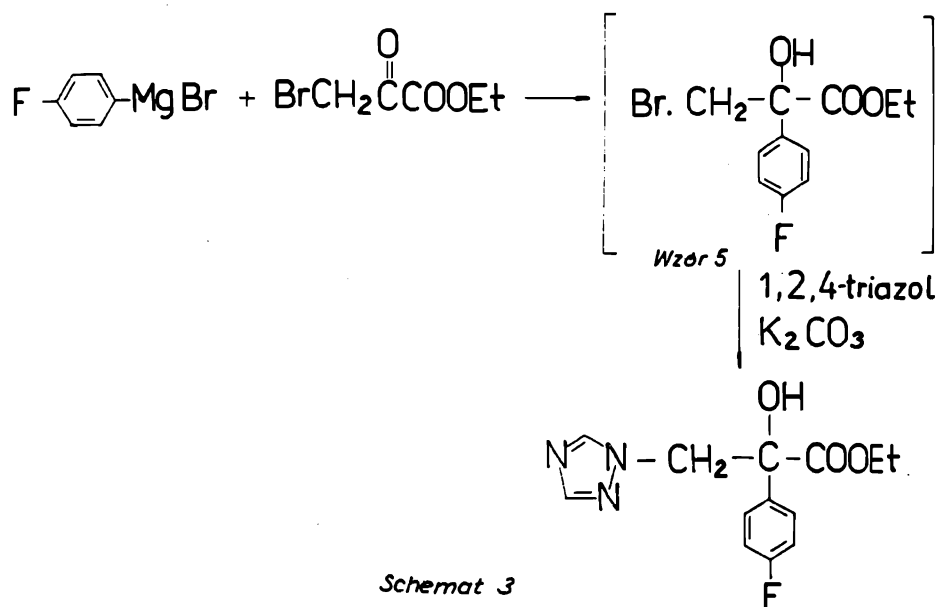
Wzór 1a

Schemat 1

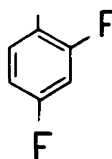


Schemat 2

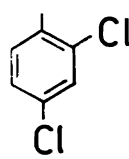
Wzór 4a



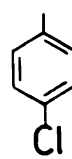
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9

