

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 163508 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4162/84

(22) Indleveringsdag: 30 aug 1984

(41) Alm. tilgængelig: 02 mar 1985

(44) Fremlagt: 09 mar 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 sep 1983 GB 8323412 04 apr 1984 GB 8408655

(71) Ansøger: *SANDOZ A.G.; Lichtstrasse 35; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Fritz *Schaub; CH, Rupert *Schneider; CH

(51) Int.Cl.5

C 07 D 249/08

A 01 N 43/50

A 01 N 43/653

C 07 D 233/60

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Alfa-(4-Ethynylsubstitueret phenyl)-alfa-hydrocarbonyl-1H-azol-1-ethanoler, fungicide præparater indeholdende disse forbindelser og fremgangsmåde til bekæmpelse af phytopatogene fungi ved anvendelse af disse forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 4836/80 (= DK freml.skrift nr. 158041)
FR off.g. skrift 2469404

(57) Sammendrag

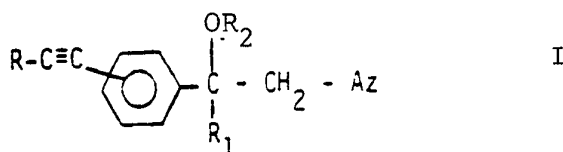
4162-84

α -(Ethynyl-substitueret phenyl)- α -hydrocarbonyl-1H-azol-1-ethanoler, hvor azolgruppen er 1,2,4-triazol-1-yl eller imidazol-1-yl, ethynylgruppen er usubstitueret eller substitueret, og phenylgruppen kan have en yderligere substituent, samt ethere deraf er nyttige som fungicider.

DK 163508 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte α -aryl-1H-azol-1-ethanoler, nemlig α -(4-ethynyl-substitueret phenyl)- α -hydrocarbyl-1H-azol-1-ethanoler, fungicide præparater indeholdende disse forbindelser og fremgangsmåde til bekæmpelse af phytopatogene fungi ved anvendelse af disse forbindelser.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har den almene formel I



hvor R betegner C_{1-5} -alkyl eller phenyl
 R_1 betegner C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -alkenyl, C_{3-6} -cycloalkyl
 eller C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl
 R_2 betegner hydrogen eller C_{1-5} -alkyl, og
 Az betegner 1,2,4-triazol-1-yl eller imidazol-1-yl,
 i fri form eller i syreadditionssaltform.

Forbindelserne ifølge opfindelsen indeholder ét eller flere chirale
 15 centrer. Sådanne forbindelser fås sædvanligvis i form af racemiske
 eller diastereomere blandinger. Disse og andre blandinger kan imid-
 lertid om ønsket enten helt eller delvis opspaltes i de individuelle
 isomerer eller ønskede isomerblandinger ved kendte metoder.

Når R_1 indeholder en C_{1-3} -alkylengruppe, er en sådan alkylengruppe fx
 20 CH_2 eller $\text{CH}(\text{CH}_3)$.

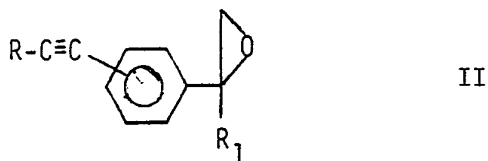
Når R_1 betegner C_{1-6} -alkyl, er denne gruppe fortrinsvis i- C_3H_7 eller
 tert- C_4H_9 .

Når R_1 betegner eller indeholder C_{3-6} -cycloalkyl, er en sådan cyclo-
 alkylgruppe fortrinsvis cyclopropyl.

25 Når R_2 betegner C_{1-5} -alkyl, er alkyl fx CH_3 .

Forbindelserne med den almene formel I kan fremstilles ved, at

en oxiran med den almene formel II



hvor R og R_1 har den ovenfor anførte betydning,
 eller et reaktivt funktionelt derivat deraf omsættes med 1,2,4-tria-
 5 zol eller imidazol,
 om ønsket efterfulgt af forethring af den således vundne ethanol-
 forbindelse.

- Fremgangsmåden er en reaktion, som i og for sig er kendt til frem-
 stilling af azol-1-ethanoler ved omsætning af en oxiran med en azol.
- 10 Reaktionen kan udføres under betingelser, som er analoge med betin-
 gelserne for sådanne kendte reaktioner; det er fordelagtigt at an-
 vende azolen i saltform (fx som et alkalimetalsalt såsom Na- eller
 K-salt), i trialkylsilylform (fx trimethylsilylform) eller udføre
 reaktionen i nærværelse af et syrebindende middel.
- 15 Omsætningen med oxirananen udføres hensigtsmæssigt i et opløsnings-
 middel, som er inert under reaktionsbetingelserne, fx i dimethylfor-
 mamid. En hensigtsmæssig reaktionstemperatur er mellem omgivelse-
 stemperatur og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur. Når
 azolen er i trialkylsilylform, er temperaturen hensigtsmæssigt højere
 20 end omgivelsestemperaturen, fx mellem 70 og 90°C. Når en trialkylsi-
 lylazol omsættes, udføres omsætningen hensigtsmæssigt i nærværelse af
 en base såsom NaH.

- Udtrykket "reaktivt funktionelt derivat" anvendt i forbindelse med de
 ovennævnte 2-aryl-2- R_1 -oxiraner såsom forbindelserne med den almene
 25 formel II skal omfatte et hvilket som helst oxiranderivat, som ved
 omsætning med en azol resulterer i ethanolforbindelser ifølge opfin-

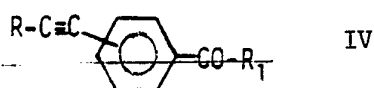
delsen. Forskellige eksempler på sådanne reaktive derivater er kendte for fagfolk, og et hensigtsmæssigt eksempel derpå er de tilsvarende halogenhydriner (hvor halogenet fx er chlor eller brom).

De betingelser, under hvilke azolerne kan omsættes med de reaktive funktionelle derivater af de ovenfor definerede 2-aryl-2- R_1 -oxiraner, er også i og for sig kendte. Omsætningen af en azol med halogenhydrinderivatet af en forbindelse med den almene formel II kan udføres under de betingelser, som er beskrevet for omsætningen med oxiranforbindelserne, dog hensigtsmæssigt i nærværelse af en yderligere ækvivalent af en base.

Etherderivater af ethanolforbindelserne ifølge opfindelsen kan fås i henhold til kendte forethringsfremgangsmåder, idet man går ud fra de tilsvarende ethanolere. Hensigtsmæssige O-alkyleringsmidler er fx de tilsvarende halogenider, fx iodider, såsom methyliodid.

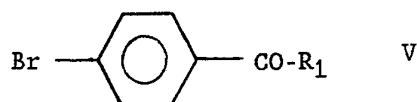
Forbindelserne ifølge opfindelsen isoleres fra reaktionsblandingen, hvori de dannes, ved etablerede fremgangsmåder. De fås i fri form eller i saltform, fx som syreadditionssalte med en organisk eller uorganisk syre såsom saltsyre.

Oxiranerne med den almene formel II er hidtil ukendte. De fås ud fra de tilsvarende forbindelser med den almene formel IV



hvor R og R_1 har den ovenfor anførte betydning, ved omsætning med dimethylsulfonium-methylid, dimethyloxosulfonium-methylid, C_{8-12} -alkylmethylsulfoniummethylid eller et polymerbundet (fx polystyryl) methylsulfonium-methylid, (jfr. *Tetrahedron Letters* 3, 1979, s. 203-206).

Forbindelserne med den almene formel IV fås ved omsætning af en forbindelse med den almene formel V



hvor R_1 har den ovenfor anførte betydning,
med en forbindelse med den almene formel VI



VI

hvor R har den ovenfor anførte betydning.

- 5 Hvis fremstillingen af et hvilket som helst udgangsmateriale ikke er udtrykkeligt beskrevet, er disse forbindelser kendte eller kan fremstilles og oprenses i henhold til kendte fremgangsmåder eller på en måde, som er analog med heri beskrevne fremgangsmåder eller med kendte fremgangsmåder.
- 10 Forbindelserne med den almene formel I i fri form eller i landbrugsmæssigt acceptabel salt- eller complexform er nyttige som fungicider til bekæmpelse af phytopatogene fungi. Deres fordelagtige fungicide virkning påvises ved *in vivo*-forsøg med testkoncentrationer på ca. 0,0008-0,05% mod *Uromyces appendiculatus* (bønnerust) på stangbønne,
- 15 mod andre rustfungi (såsom *Hemileia*, *Puccinia*) på kaffe, hvede, pelargonium, løvemund, mod *Erysiphe cichoracearum* på agurk og mod andre pulvermeldugfungi (*E. graminis* f.sp. *tritici*, *E. graminis* f.sp. *hordei*, *Podosphaera leucotricha*, *Uncinula necator*) på hvede, byg, æbler og vin. Andre interessante virkninger ses bl.a. *in vitro*
- 20 mod *Ustilago maydis* og *in vivo* mod *Rhizoctonia solani*. Mange af forbindelserne ifølge opfindelsen har udmærket plantetolerance og en god systemisk virkning. Forbindelserne med den almene formel I er derfor indiceret til behandling af planter, frø og jord til bekæmpelse af phytopatogene fungi, fx *Basidiomycetes* af ordenen *Uredinales*
- 25 (rust) såsom *Puccinia* spp, *Hemileia* spp, *Uromyces* spp; *Ascomycetes* af ordenen *Erysiphales* (pulvermeldug) såsom *Erysiphe* spp, *Podosphaera* spp og *Uncinula* spp, samt *Phoma*, *Rhizoctonia*, *Helminthosporium*, *Pyricularia*, *Pellicularia* (=Corticium), *Thielaviopsis* og *Stereum* spp.

- Fra DK 158.041 kendes α -aryl-1H-1,2,4-triazol-1-ethanoler med fungicid virkning. Som det fremgår af eksempel 7 viser sammenlignende
- 30 forsøg, at forbindelserne ifølge opfindelsen har overraskende antifungicid virkning i forhold til de fra DK 158.041 kendte forbindelser.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til bekæmpelse af phytopatogene fungi på et sted, ved at der på stedet påføres en fungicid virksam mængde af en forbindelse med formel I i fri form eller i landbrugsmæssigt acceptabel syreadditionssaltform.

- 5 Den mængde af forbindelsen med den almene formel I, som skal anvendes, afhænger af forskellige faktorer såsom den anvendte forbindelse, genstanden for behandlingen (plante, jord, frø), typen af behandling (fx gennemvædning, påstækning, sprøjtning, forstøvning, bejdsning), formålet med behandlingen (profylaktisk eller terapeutisk), den type
10 fungi, som skal behandles, og anvendelsestiden.

- Der opnås sædvanligvis tilfredsstillende resultater, hvis forbindelserne med den almene formel I anvendes i en mængde på ca. 0,005-2,0, fortrinsvis ca. 0,01-1, kg/ha i tilfælde af plante- eller jordbehandling; fx 0,04-0,125 kg aktiv bestanddel (a.i.) pr. ha i afgrøder
15 såsom kornsorter eller i koncentrationer på 1-5 g a.i. pr. ha i afgrøder såsom frugt, vin og grøntsager (med et anvendelsesvolumen på 300-1000 liter/ha - afhængig af størrelsen eller bladvolumenet af afgrøden - hvilket svarer til en anvendelsesmængde på ca. 10-50 g/ha). Behandlingen kan om ønsket gentages, fx med intervaller på
20 8-30 dage.

Hvis forbindelserne med den almene formel I anvendes til frøbehandling, opnås sædvanligvis tilfredsstillende resultater, hvis forbindelserne anvendes i en mængde på ca. 0,05-0,5, fortrinsvis ca. 0,1-0,3, g/kg frø.

- 25 I nærværende beskrivelse betegner udtrykket "jord" et hvilket som helst sædvanligt vækstmedium, hvad enten det er naturligt eller syntetisk.

- Forbindelserne med den almene formel I kan anvendes i et stort antal afgrøder såsom sojabønne, kaffe, pryddplanter (bl.a. pelargonium og
30 rose), grøntsager (fx ærter, agurke-, selleri-, tomat- og bønneplanter), sukkerroe, sukkerrør, bomuld, hør, majs, vin, kærne- og stenfrugter (fx æble, pære og sveskeblomme) og i kornsorter (fx hvede, havre, byg og ris).

På grund af deres gode afgrødetolerance er mange af forbindelserne med den almene formel I særlig indicerede til fungicid behandling, hvor en gunstig afgrødetolerance er ønskelig eller essentiel, fx i frugtafgrøder såsom æbler. Forskellige forbindelser ifølge opfindelsen, fx forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 2.16 nedenfor, har også en gunstig kurativ virkning.

Særlig gunstige resultater fås bl.a. med forbindelser med den almene formel I, som har ét eller flere af følgende træk:

- 10 R betegner CH_3 , C_4H_9 (fx $n\text{-C}_4\text{H}_9$ eller $t\text{-C}_4\text{H}_9$) eller phenyl,
 R_1 betegner $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $t\text{-C}_4\text{H}_9$, C_{3-6} -cycloalkyl (især cyclopropyl) eller C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkylen, især cyclopropyl- C_{1-3} -alkylen, fortrinsvis cyclopropyl- $\text{CH}(\text{CH}_3)$, og
 Az betegner 1,2,4-triazol-1-yl.

Opfindelsen angår også fungicide præparater, der som fungicid indeholder en forbindelse ifølge opfindelsen i fri form eller i fungicidt acceptabel salt- eller complexform sammen med et fungicidt acceptabelt fortyndingsmiddel (herefter betegnet fortyndingsmiddel). De fås på sædvanlig måde, fx ved blanding af en forbindelse ifølge opfindelsen med et fortyndingsmiddel og eventuelt yderligere bestanddele såsom overfladeaktive midler).

I nærværende beskrivelse betegner udtrykket "fortyndingsmiddel" et flydende eller fast, fungicidt acceptabelt stof, som kan sættes til den aktive bestanddel for at bringe den på en form, der er lettere eller bedre at påføre, eller for at fortynde den aktive bestanddel til en anvendelig eller ønskelig virkningsstyrke. Eksempler på sådanne fortyndingsmidler er talkum, kaolin, diatoméjord, xylene og vand.

Især formuleringer, som anvendes i sprayform såsom vanddispergerbare koncenterter eller befugtelige pulvere, kan indeholde overfladeaktive midler såsom befugtnings- og dispergeringsmidler, fx kondenseringsproduktet af formaldehyd med naphthalensulfonat, alkylarylsulfonat, ligninsulfonat, fedtalkylsulfat, ethoxileret alkylphenol og ethoxileret fedtalkohol.

Formuleringerne indeholder sædvanligvis 0,01-90 vægtprocent aktiv bestanddel, 0-20% fungicidt acceptabelt overfladeaktivt middel og 10-99,99% fortyndingsmiddel eller fortyndingsmidler. Koncentrerede former for præparatet, fx emulsionskoncentrater, indeholder sædvanligvis ca. 2-90 vægtprocent, fortrinsvis 5-70 vægtprocent, aktiv bestanddel. Påføringsformer for formuleringen indeholder sædvanligvis 0,0005-10 vægtprocent af en forbindelse ifølge opfindelsen som aktiv bestanddel. Typiske spraysuspensioner kan fx indeholde 0,0005-0,05, fortrinsvis 0,001-0,02, fx 0,001, 0,002 eller 0,005, vægtprocent aktiv bestanddel.

Ud over de sædvanlige fortyndingsmidler og overfladeaktive midler kan præparaterne ifølge opfindelsen omfatte yderligere tilsætningsstoffer med særlige formål, fx stabilisatorer, desaktivatorer (til faste formuleringer eller bærere med en aktiv overflade), midler til forbedring af adhæsionen til planter, korrosionsinhibitorer, antiskummidler og farvestoffer. Der kan endvidere i formuleringerne være yderligere fungicider med lignende eller komplementær fungicid virkning, fx svovl, chlorthalonil, dithiocarbamater såsom mancozeb, maneb, zineb, propineb, trichlormethan-sulfenylphthalimider og analoge såsom captan, captafol og folpet, benzimidazoler såsom benomyl og andre gunstigt virkende materialer såsom insecticider.

Eksempler på fungicide formuleringer til planter er som følger:

a) Befugtelig pulverformulering

10 dele af en forbindelse ifølge opfindelsen blandes og formales med 4 dele syntetisk fint siliciumdioxid, 3 dele natriumlaurylsulfat, 7 dele natriumligninsulfonat og 66 dele findelt kaolin samt 10 dele diatoméjerd, indtil den gennemsnitlige partikelstørrelse er ca. 5 mikron. Det resulterende befugtelige pulver fortyndes med vand før anvendelsen til en sprøjtevæske, som kan anvendes som bladspray samt til påføring ved rodgennemvædning.

b) Granuler

På 94,5 vægtdele kvartssand i en tumblerblander sprøjtes 0,5 vægtdele af et bindemiddel (ikke-ionisk tensid), og det hele blandes grundigt. 5 vægtdele af en forbindelse ifølge opfindelsen tilsættes derefter, og den grundige blanding fortsættes, til der opnås en granulatformulering med en partikelstørrelse i området 0,3-0,7 mm. Granulerne kan anvendes ved inkorporering i jorden omkring de planter, som skal behandles.

c) Emulsionskoncentrat

25 vægtdele af en forbindelse ifølge opfindelsen blandes med 10 vægtdele af en emulgator og 65 vægtdele xylen. Koncentratet fortyndes med vand til den ønskede koncentration.

d) Frøbejdsning

45 dele af en forbindelse ifølge opfindelsen blandes med 1,5 dele diamylphenoldecaglycolether-ethylenoxidaddukt, 2 dele spindelolie, 51 dele fint talkum og 0,5 dele farvestof rhodanin B. Blandingen formales i en contraplex-mølle ved 10.000 rpm, indtil der fås en gennemsnitlig partikelstørrelse på mindre end 20 mikron. Det resulterende tørre pulver har god klæbeevne og kan anvendes til frø, fx ved blanding i 2-5 minutter i en langsomt roterende beholder.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler. R_f -Værdierne er på silicagel (TLC).

SLUTFORBINDELSER

EKSEMPEL 1

25 2-(4-Ethynylphenyl)-3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol

17,2 g dodecyldimethylsulfoniummethylsulfat sættes ved stuetemperatur til en opløsning af 6,5 g 1-(4-ethynylphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-on i 80 ml absolut toluen. Blandingen omrøres i 15 minutter, og derefter

tilsættes 3,8 g pulveriseret KOH, og blandingen omrøres i yderligere 22 timer ved 35°C. Reaktionsblandingen hældes ud i is, indstilles til en pH-værdi på 7 med 6N H₂SO₄ og ekstraheres med diethylether. Den organiske fase vaskes med vand, tørres med Na₂SO₄ og inddampes i

5 vakuum. Remanensen, som indeholder 2-(4-ethynylphenyl)- 2-(1,1-dimethylethyl)-oxiran, videreomsættes uden oprensning.

Remanensen sættes dråbevis i løbet af 10 minutter og ved 90°C til en suspension af 4 g 1,2,4-triazol og 14,5 g K₂CO₃ i 80 ml absolut dimethylformamid og omrøres i 4 timer ved 90°C. Reaktionsblandingen

10 afkøles derefter, hældes i is og ekstraheres med diethylether. Den etheriske opløsning vaskes med vand, tørres og koncentrerer i vakuum. Remanensen omrøres med hexan, og det uopløselige faste produkt filtreres fra og omkrystalliseres af hexan/toluen. Titelforbindelsen fås i form af farveløse krystaller, smeltepunkt 101°C (R_f = 0,35 ethyl-

15 acetat/hexan 6:4).

EKSEMPEL 2

I analogi med fremgangsmåden ifølge eksempel 1 fås følgende forbindelser med den almene formel I, (der gås ud fra de tilsvarende ketoner med den almene formel IV via de tilsvarende oxiraner med den

20 almene formel II). R² er i alle tilfælde H.

Tabel I

	Eksempel	R	R ₁	Az	R _f -Værdi, smp.
25	2.1	CH ₃	i-C ₃ H ₇	Tr ⁽¹⁾	98-99°C
	2.2	CH ₃	i-C ₃ H ₇	Im ⁽²⁾	180°C
	2.3	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	Tr	71°C
	2.4	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	Im	188°C
	2.5	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	Tr	R _f =0,35 ⁽³⁾
30	2.6	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	Im	R _f =0,35 ⁽⁴⁾
	2.7	CH ₃	t-C ₄ H ₉	Tr	99°C
	2.8	n-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	Tr	77-78°C

Tabel I fortsat

	2.9	n-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	Tr	65°C
	2.10	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Tr	119°C
	2.11	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	Tr	97°C
5	2.12	CH ₃	CH(CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	Tr	117°C
	2.13	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	Tr	198°C
	2.14	t-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	Tr	268-269°C
	2.15	n-C ₄ H ₉	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Tr	66°C
	2.16	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅ ⁽⁵⁾	Tr	(6)
10	2.17	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅	Im	139°C (dia- stereomer blanding)
	2.18	C ₆ H ₅	cyclopropyl	Tr	126°C
15	2.19	nC ₄ H ₉	cyclopropyl	Tr	R _f =0,35 (ethylacetat/- hexan 6:4)
	2.20	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	Tr	R _f =0,45 (to- luen/ethyl- acetat 6:4) smp. 58-60°C

(1) = 1,2,4-triazol-1-yl

(2) = imidazol-1-yl

(3) = ethylacetat/hexan 6:4

25 (4) = ethylacetat/ethanol 40:1

(5) = C₃H₅ = cyclopropyl

(6) = diastereomer blanding, opspaltet ved TLC

diastereomer A: R_f=0,3 (ethylacetat/hexan 6:4)diastereomer B: R_f=0,4 (ethylacetat/hexan 6:4)

30 Sidstnævnte (B-formen) kunne krystalliseres, smp. 91-92°C.

EKSEMPEL 3

2-[4-(Phenylethynyl)phenyl]-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol-methylether

1,6 g (80%'s) NaH omrøres i 60 ml absolut dimethylformamid og sættes
5 derefter dråbevis i løbet af 60 minutter til en opløsning af 16,6 g
af forbindelse nr. 2.4 i 60 ml dimethylformamid ved stuetemperatur,
og blandingen omrøres i 30 minutter. Derefter tilsættes 7,4 g methyliodid. Blandingen omrøres i 15 timer ved stuetemperatur og fortyndes
med vand, og det faste bundfald suges fra, vaskes med vand og tørres,
10 hvilket giver titelforbindelsen, smeltepunkt 181°C (petroleumsether;
farveløse krystaller), R_f -værdi = 0,6 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5).

EKSEMPEL 4

Fungicid anvendelse

4.1 Meldugbekæmpelse i hvede

15 Hvede, som er angrebet af *Erysiphe graminis*, behandles med en sprøjtevaske indeholdende forbindelsen ifølge eksempel 2.4 som aktiv bestanddel (a.i.) i en koncentration på 300 mg a.i. pr. liter sprøjtevaske. Et sprøjtevolumen på 500 liter/ha påføres. Behandlingen bevirker signifikant bekæmpelse af meldugangrebet.

20 4.2. Rustbekæmpelse i hvede

Hvede, som er angrebet af *Puccinia striiformis* (gul rust) behandles med en sprøjtevaske indeholdende forbindelsen ifølge eksempel 2.4 i en koncentration på 100 mg a.i. pr. liter sprøjtevaske. Et sprøjtevolumen på 1000 liter/ha påføres. Behandlingen bevirker signifikant
25 bekæmpelse af rustangrebet.

MELLEMPRODUKTER

EKSEMPEL 5

1-(4-Ethynylphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-on

1,4 g bis-(triphenylphosphin)-palladiumdichlorid og 0,19 g CuI sættes
5 ved stuetemperatur til en opløsning af 10,5 g trimethylsilylacetylen
og 23,6 g 1-(4-bromphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-on i 350 ml absolut
diethylamin. Reaktionsblandingen omrøres i 20 timer ved stuetempera-
tur og inddampes til tørhed i en rotationsfordamper, og remanensen
ekstraheres adskillige gange med toluen. Toluenet afdampes, og den
10 resterende klæbrige olie chromatograferes på en silicagelsøjle med
hexan/toluen 2:1 som mobil fase, hvilket giver 1-(4-trimethylsilyl-
ethynyl-phenyl)-2,2-dimethylpropan-1-on.

21,6 g af denne remanens omrøres i 4 timer ved 40°C i en blanding af
100 ml CH₃OH og 80 ml vandigt 1N KOH. CH₃OH afdampes i en rotati-
15 onsfordamper. Den resterende olie opløses i diethylether, og koncen-
trering af reaktionsblandingen giver titelforbindelsen som en klæbrig
olie (R_f-værdi = 0,35, toluen).

EKSEMPEL 6

1-[4-(1-propynyl)-phenyl]-2-methylpropan-1-on

20 I en trehalset kolbe med rund bund, som er skyllet med nitrogen og
udstyret med en omrører, hældes 11,2 g Mg sammen med et korn I₂ i
100 ml absolut tetrahydrofuran. En blanding af 20 g 1-(4-bromphenyl)-
1-propyn og 5 g ethylbromid sættes dråbevis dertil under omrøring med
en sådan hastighed, at temperaturen stiger til 65°C. Umiddelbart
25 derefter tilsættes en yderligere mængde på 70 g 1-(4-bromphenyl)-1-
propyn i 100 ml absolut tetrahydrofuran således, at der iagttages en
begrænset tilbagesvaling ved 65°C.

Forbindelserne ifølge opfindelsen og de farmakologisk acceptable
salte deraf har interessante biologiske, især antimycotiske, egen-

skaber og er derfor indiceret til anvendelse som lægemidler. Den antimycotiske virkning kan påvises ved *in vitro*-forsøg, fx *in vitro*-seriefortyndingsforsøg på forskellige familier og arter af mycetes såsom gær, skimmelsvampe og dermatophytes ved koncentrationer på fra
5 ca. 0,05 til ca. 50 µg/ml og også ved *in vivo*-forsøg, fx ved systemisk peroral administration af doser på ca. 10-100 mg/kg legemsvægt i vaginal candidasis-modellen på mus (intravaginal infektion med *Candida albicans*).

Forbindelserne er derfor indiceret til anvendelse som farmaceutiske
10 midler, især som antimycotiske midler. En indiceret hensigtsmæssig daglig dosis til anvendelse som antimycotisk middel er 70-2000 mg.

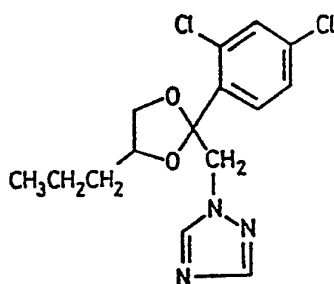
Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes i form af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, fx som hydrochlorid, hydrobromid, sulfat, nitrat, hydrogenfumarat og naphthalen-1,5-disulfonat.

15 Forbindelserne kan blandes med sædvanlige farmaceutisk acceptable inerte bærere og eventuelt andre excipients. De kan administreres i sådanne internt administrerbare enhedsdosisformer som tabletter eller kapsler, eller de kan alternativt administreres topisk i sådanne sædvanlige former som salver eller cremer eller parenteralt.

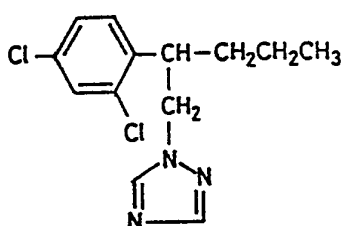
20 EKSEMPEL 7

Sammenligning af den fungicide og plantetoxiske virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen med forbindelse Z-22 kendt fra DK 158.041 og standardforbindelserne propicanazol kendt fra GB 1.522.657 og penconazol kendt fra GB 1.589.852 blev foretaget analogt med test-
25 metode A og testmetode B i DK 158.041. Den angivne EC₉₀-værdi beskriver den koncentration af forbindelsen, der giver 90% af bekæmpelse af infektionen, medens den anvendte EC₁₀-værdi beskriver den koncentration, ved hvilken 10% af de behandlede planter beskadiges af forbindelsen.

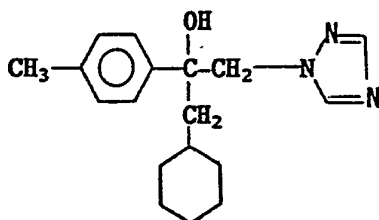
Propiconazol (GB 1.522.675)



Penconazol (GB 1.589.852)



Eksempel Z-22 (DK 158.041)



5

TABEL II

EC90-Værdi

	Forbindelser fra Eks. 2					Propi-	Penco-	Eksempel	
	2.2	2.16	2.18	2.19	2.20	zonazol	nazol	Z-22 (DK	
10								158.041	
	Testmetode A (DK 158.041)								
15	Erysiphe på agurk	<1	2	<1	2	<1	<1	38	
	Podosphaera på æble	2	3	3	-	-	3	2	126

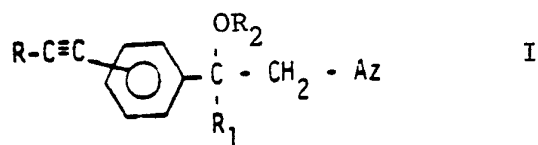
Tabel II fortsat

	Erysiphe på hvede	>1	9	6	7	30	3	2	>900
5	Uncinula på vinstokke	<1	6	3	3	7	3	2	46
	Testmetode B (DK 158.041)								
	Uromyces på bønne	10	<1	<1	3	2	3	2	<30
10	Puccinia trit. på hvede	3	8	8	8	22	-	-	-
	Puccinia strit. på hvede	-	-	2	-	-	3	3	-
	EC ₁₀ -værdi								
15	Agurk	>999	>999	>999	>999	>999	85	85	-

Det kan af resultaterne ses, at forbindelsen ifølge opfindelsen har en overraskende bedre antifungal virkning end forbindelsen Z-22 fra DK 158.041. Ydermere ses det, at forbindelserne ifølge opfindelsen har en overraskende lav plantetoxisk virkning i forhold til de to standardforbindelser propiconazol og penconazol.

PATENTKRAV

1. α -Aryl-1H-azol-1-ethanoler,
 25 k e n d e t e g n e t ved, at de er α -(4-ethynyl-substitueret phenyl)- α -hydrocarbyl-1H-azol-1-ethanoler med den almene formel I



- hvor R betegner C_{1-5} -alkyl eller phenyl
 R_1 betegner C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -alkenyl, C_{3-6} -cycloalkyl
 eller C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl
 R_2 betegner hydrogen eller C_{1-5} -alkyl, og
 5 Az betegner 1,2,4-triazol-1-yl eller imidazol-1-yl,
 i fri form eller i syreadditionssaltform.

2. Forbindelser ifølge krav 1,
 k e n d e t e g n e t ved, at R betegner CH_3 , $n-C_4H_9$, $t-C_4H_9$ eller
 phenyl, R_1 betegner $i-C_3H_7$, $t-C_4H_9$, C_{3-6} -cycloalkyl eller C_{3-6} -
 10 cycloalkyl- C_{1-3} -alkylen, Az betegner 1,2,4-triazol-1-yl, og R_2 be-
 tegner hydrogen.

3. Forbindelser ifølge krav 2,
 k e n d e t e g n e t ved, at R og R_1 betegner
 a) henholdsvis Br og $t-C_4H_9$ eller
 15 b) henholdsvis C_6H_5 og $i-C_3H_7$ eller
 c) henholdsvis C_6H_5 og cyclopropyl- $CH(CH_3)$.

4. Forbindelser ifølge krav 2,
 k e n d e t e g n e t ved, at R_1 betegner cyclopropyl og R betegner
 phenyl.

- 20 5. Fungicidt præparat til planter,
 k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse ifølge
 et hvilket som helst af kravene 1-4 i fri form eller i landbrugs-
 mæssigt acceptabel syreadditionssaltform og et landbrugsmæssigt
 acceptabelt fortyndingsmiddel.

- 25 6. Fremgangsmåde til bekæmpelse af phytopatogene fungi på et sted,
 k e n d e t e g n e t ved, at der på stedet påføres en fungicidt
 virksom mængde af en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kra-
 vene 1-5 i fri form eller i landbrugsmæssigt acceptabel syreaddi-
 tionssaltform.