(19)

SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 890422 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 890422

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07D215/16
C07D215/06
C07D239/86
C07D405/12
C07D409/02
A01N 43/42

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.01.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.01.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.07.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.01.1988 US 07/150103

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Eli Lilly and Company,** Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Suhr, Robert George,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Jourdan, Glen Phil,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Coghlan, Michael Joseph,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **Dreikorn, Barry Allen,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Kinoliini- kinatsoliini- ja kinnoliinijohdannaisia
Kinolin- kinatsolin- och kinnolinderivat

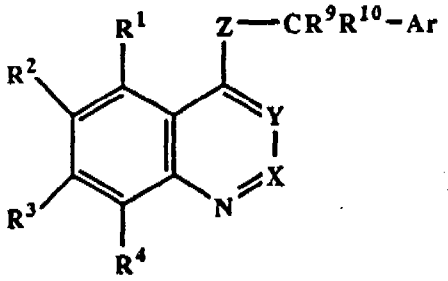
Kinoliini-, kinatsoliini- ja sinnoliinijohdannaisia

Tässä keksinnössä tarjotaan uusia yhdisteitä, joilla on erinomainen kasvien fungisidiaktiivisuus. Jotkut näistä yhdisteistä ovat myös osoittaneet hyönteismyrkky- ja punkkimyrkkyaktiivisuutta. Keksinnössä tarjotaan myös valmisteita ja yhdistelmätuotteita, jotka sisältävät keksinnön mukaisen yhdisteen aktiivisena aineosana. Keksinnössä tarjotaan myös sienten-, punkkien- ja hyönteisten tuhoamismenetelmiä.

Tarvitaan välttämättä uusia sienimyrkkyjä, hyönteismyrkkyjä ja punkkimyrkkyjä, koska kohteena olevat taudin aiheuttajat kehittävät nopeasti resistenssiä nykyään käytettyjä tuholaismsyrkkyjä kohtaan. Vuonna 1983 todettiin N-substituoituatsoli - sienimyrkkyjen laajalti esiintyvä kykenemättömyys torjua ohran härmäsientä ja sen syynä on pidetty resistenssin kehittymistä. Vähintään 50 sienilajia on kehittänyt resistenssin bentsimidatsoli-sienimyrkkyjä kohtaan. DMI (demetyloinnin inhibiittori)-sienimyrkkyjen, joiden varassa on nykyään laajalti viljakasvien suojaaminen härmäsieneltä, kenttätehokkuus on vähentynyt sen jälkeen kun ne otettiin käyttöön 1970 luvulla. Jopa sellaiset uudet sienimyrkyt kuin asyylialaniinit, jotka aluksi torjuivat erinomaisesti perunaruttoa ja viinirypäleen hometta kentällä, ovat tulleet vähemmän tehokkaiksi laajalti esiintyvän resistenssin vuoksi. Samalla tavoin kehittävät punkit ja hyönteiset resistenssiä nykyään käytössä olevia punkki- ja hyönteismyrkkyjä kohtaan. Vastustuskyky hyönteismyrkkyjä kohtaan on yleistä niveljalkaisilla, ja vähintään 400 lajia on resistentti yhdelle tai useammalle hyönteismyrkylle. Resistenssin kehittyminen joitakin vanhempia hyönteismyrkkyjä, kuten esimerkiksi DDT:tä, karbamaatteja ja organofosfaatteja kohtaan on tunnettua. Mutta on kehittynyt vastustuskykyä myös joitakin uudempia pyretroidi-hyönteismyrkkyjä ja -punkkimyrkkyjä

kohtaan. Sen vuoksi tarvitaan uusia sieni-, hyönteis- ja punkkimyrkkyjä.

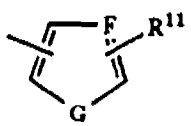
Tämän keksinnön mukaisessa siententuhoamismenetelmässä lisätään kasvin taudinaiheuttajan paikkaan tautia estävä ja kasvitieteen mukaan hyväksyttävä määrä kaavan (1) mukaista yhdistettä,



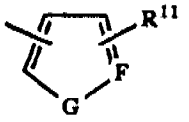
(1)

jossa R^1-R^4 ovat toisistaan riippumatta:
H, halogeeni, I, (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{3-4})-alkyyli, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, NO_2 tai NH_2, jolloin vähintään kaksi symboleista R^{1-4} on H, toinen symboleista X ja Y on N ja toinen on CR^5 tai sekä X että Y ovat CR^5;
R^5 on H, CH_3 tai Cl;
Z on O, NR^6, S, SO, SO_2 tai CR^7R^8;
R^6 on H, (C_{1-4})-alkyyli tai (C_{2-4})-asyyli;
R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta H, (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{3-4})-alkyyli tai (C_{1-4})-asyyli tai R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä tyydytetyn tai tyydyttämättömän karbosyklisen renkaan, joka sisältää kolmesta seitsemään hiiliatomia, tai toinen ryhmistä R^7 ja R^8 voi olla yhdistynyt toiseen ryhmistä R^9 ja R^{10} muodostaen kaksoissidoksen;
R^9 ja R^{10} ovat toisistaan riippumatta H, (C_{1-3})-alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, (C_{3-8})-sykloalkyyli, hydroksi, halogeeni, I tai asetyyli tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä tyydytetyn tai tyydyttämättömän karbosyklisen renkaan, joka sisältää kolmesta seitsemään hiiliatomia; ja
Ar on (C_{3-8})-sykloalkyyli,

substituoitu (C_{3-8})-sykloalkyyli,
(C_{3-8})-sykloalkenyyli,
naftyyli,
dihyronaftyyli,
tetrahyrdonaftyyli,
dekahydronaftyyli,
1,3-bentsodioksolyyli,
fluorenyyli,
pyridyyli,
2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli,
furyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, I:lla, CF_3:lla, CN:lla, NO_2:lla, (C_{1-4})-alkyylillä, haarautuneella (C_{3-4})-alkyylillä, fenyylillä tai (C_{1-4})-alkoksilla,
tienyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, I:lla, CF_3:lla, CN:lla, NO_2:lla, (C_{1-4})-alkyylillä, haarautuneella (C_{3-4})-alkyylillä, fenyylillä tai (C_{1-4})-alkoksilla;
kaavan (2) tai (2a) mukainen ryhmä:

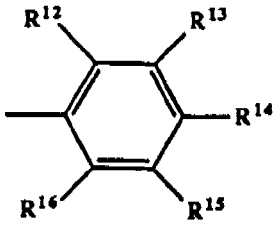


(2)



(2a)

jossa R^{11} on H, halogeeni, I, CF_3, CN, NO_2, (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{3-4})-alkyyli, fenyyli tai (C_{1-4})-alkoksi, F on N tai CH ja G on O, NR^{17} tai CH_2, sillä ehdolla, että F tai G on NR^{17}, jossa R^{17} on H, (C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-asyyli, fenyylisulfonyyli tai substituoitu fenyylisulfonyyli;
kaavan (3) mukainen ryhmä:



(3)

jossa R^{12}-R^{16} ovat toisistaan riippumatta H, halogeeni, I, (C_{1-10})-alkyyli, haarautunut (C_{3-6})-alkyyli, halogeeni (C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, NO_2, NH_2, asetoksi, OH, CN tai $SiR^{17}R^{18}R^{19}$ tai $OSiR^{17}R^{18}R^{19}$, jossa R^{17}, R^{18} ja R^{19} ovat toisistaan riippumatta (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{1-4})-alkyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli, sillä ehdolla, että ellei jokainen symboleista R^{12}-R^{16} ole F, CH_3 tai H, silloin vähintään kaksi symboleista R^{12}-R^{16} on H; tai

kaavan (1) mukaisen yhdisteen happoadditiosuolaa tai kaavan (1) mukaisen yhdisteen, jossa Y on CR^5 N-oksidia; sillä ehdolla että

jos R^1-R^4 ovat kaikki H, X on CR^5, Y on N ja Z on NR^6, silloin Ar on naftyyli tai kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa yksi symboleista R^{12}-R^{16} on fenyyli, substituoitu fenyyli, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli tai halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi.

Keksinnön mukaiset sienimyrkky-yhdistelmät sisältävät vähintään 1 painoprosenttia kaavan (1) mukaista yhdistettä toisen sienimyrkky-yhdisteen kanssa.

Keksinnön mukaiset sienimyrkkyvalmisteet sisältävät kaavan (1) mukaista yhdistettä yhdistettynä kasvitieteellisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

Keksinnössä tarjotaan yllä kuvatun kaltaisia kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, edellyttäen että

(1) jos X ja Y ovat CR^5 ja Z on NR^6, silloin R^4 on Cl tai F tai Ar on kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa yksi ryhmistä R^{12}-R^{16} on substituoitu fenyyli, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli tai halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi;

(2) jos R^1-R^4 ovat kaikki H, X on CR^5, Y on N ja Z on NR^6, silloin Ar on naftyyli tai kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa yksi ryhmistä R^{12}-R^{16} on fenyyli, sustituoitu fenyyli, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli tai halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi.

Tässä selostuksessa on kaikki lämpötilat annettu Celsius-asteina ja kaikki prosentit ovat painoprosentteja ellei toisin ole mainittu.

Termi "halogeeni", käytettynä yksin tai yhdiselmässä muiden termien kanssa, tarkoittaa F, Cl tai Br ellei toisin ole ilmoitettu.

Ilmaukset "(C_{1-3})-alkyyli", "(C_{1-4})-alkyyli" ja "C_{1-10})-alkyyli" tarkoittavat suoraketjuisia alkyylijäännöksiä.

Ilmaukset "haarautunut (C_{3-4})-alkyyli" ja haarautunut (C_{3-6})-alkyyli" viittaavat kaikkiin alkyyli-isomeereihin, jotka sisältävät ilmoitetun lukumäärän hiiliatomein, lukuun ottamatta suoraketjuisia isomeereja.

Ilmaus "(C_{1-4})-alkoksi" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita alkoksiryhmiä.

Ilmaus "(C_{1-4})-alkyyli" tarkoittaa (C_{1-4})-alkyyliryhmää, suoraketjuista tai haarautunutta, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla.

Ilmaus "halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi" tarkoittaa (C_{1-4})-alkoksiryhmää, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla.

Ilmaus "(C_{1-4})-asyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai harautuneita asyyliryhmiä.

Ilmaus "substituoitu fenyyli" tarkoittaa fenyyliä, joka on substituoitu enintään kolmella ryhmällä, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, I, (C_{1-10})-alkyyli, haarautunut (C_{3-6})-alkyyli, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli, hydroksi-(C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, fenoksi, fenyyli, NO_2, OH, CN, (C_{1-4})-alkanoyloksi tai bentsyloksi.

Ilmaus "substituoitu fenoksi" tarkoittaa fenoksia, joka on substituoitu enintään kolmella ryhmällä, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, I, (C_{1-10})-alkyyli, haarautunut (C_{3-6})-alkyyli, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli, hydroksi-(C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, fenoksi, fenyyli, NO_2, OH, CN, (C_{1-4})-alkanoyloksi tai bentsyloksi.

Ilmaus "substituoitu fenyylitio" tarkoittaa fenyylitioryhmää, joka on substituoitu enintään kolmella ryhmällä jotka on valittu seuraavista: halogeeni, I, (C_{1-10})-alkyyli, haarautunut (C_{3-6})-alkyyli, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli, hydroksi-(C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, fenoksi, fenyyli, NO_2, OH, CN, (C_{1-4})-alkanoyloksi tai bentsyloksi.

Ilmaus "substituoitu fenyylisulfonyyli" tarkoittaa fenyylisulfonyyliryhmää, joka on substituoitu enintään kolmella ryhmällä jotka on valittu seuraavista: halogeeni, I, (C_{1-10})-alkyyli, haarautunut (C_{3-6})-alkyyli, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli, hydroksi-(C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, fenoksi, fenyyli, NO_2, OH, CN, (C_{1-4})-alkanoyloksi tai bentsyloksi.

Ilmaus "substituoitu (C_{3-8})-sykloalkyyli tarkoittaa (C_{3-8})-sykloalkyyliryhmää, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeni-, I-, ($_{1-10}$)-alkyyli-, haarautunut (C_{3-6})-alkyyli-, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli-, hydroksi-(C_{1-4})-alkyyli-, (C_{1-4})-alkoksi-, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi-, fenoksi-, fenyyli-, NO_2-, OH-, CN-, (C_{1-4})-alkanoyyli- tai bentsyloksiryhmällä.

Termi "HPLC" tarkoittaa korkeapainenestekromatografiaa.

Yhdisteet:

Vaikka kaikki keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä sienimyrkkyjä, pidetään eräitä luokkia erityisen hyvinä suuremman tehokkuuden tai synteesin helppouden vuoksi, nimittäin:

1. kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa X ja Y ovat CR^5, so substituoituja kinoliineja;

2. sellaisia hyvänä pidetyn luokan 1 yhdisteitä, joissa R^9 on CH_3 ja R^{10} on H;

3. sellaisia hyvänä pidetyn luokan 1 yhdisteitä, joissa Z on O, so 4-kinolinyylieettereitä;

4. sellaisia hyvänä pidetyn luokan 3 yhdisteitä joissa R^3 on Cl, so 7-kloori-4-kinolinyylieettereitä;

5. sellaisia hyvänä pidetyn luokan 4 yhdisteitä, joissa Ar on kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa vähintään yksi symboleista R^{12}-R^{16} on F;

6. sellaisia hyvänä pidetyn luokan 4 yhdisteitä joissa Ar on kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa vähintään yksi ryhmistä R^{12}-R^{16} on CF_3;

7. kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa R^4 on F;

8. kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa X on CH ja Y on N, so substituoituja kinatsoliineja;

9. sellaisia hyvänä pidetyn luokan 8 yhdisteitä, joissa Z on O, so 4-kinatsolinyylieettereitä;

10. sellaisia hyvänä pidetyn luokan 9 yhdisteitä, joissa R^9 on CH_3 ja R^{10} on H;

11. sellaisia hyvänä pidetyn luokan 8 yhdisteitä, joisa Z on NR^6 ja Ar on kavan (3) mukainen ryhmä, jossa vähintään yksi ryhmistä R^{12}-^{16} on CF_3;

Yhdisteitä, jotka osoittavat erityisen hyvää aktiivisuutta härmäsientä vastaan, mukaan lukien sekä parantava aktiivisuus että suojaava aktiivisuus, ovat:

7-kloori-4-[1-(2-fluorifenyyli)etoksi]kinoliini,

7-kloori-4-[1(3-fluorifenyyli)etoksi]kinoliini,

7-kloori-4-[1-(4-fluorifenyyli)etoksi]kinoliini,
N-[[2-(trifluorimetyyli)fenyyli]metyyli]-4-kinatsoliiniamiini,
(S)-7-kloori-4-(1-(2-fluorifenyyli)etoksi)kinoliini, ja
(R)-7-kloori-4-(1-(2-fluorifenyyli)etoksi)kinoliini.

Yhdisteitä, jotka osoittavat erityisen hyvää aktiivisuutta ristikukkaishometta vastaan, ovat:
N-[[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]metyyli]-4-kinatsoliiniamiini,
N-[(4-kloorifenyyli)metyyli]-8-fluori-4-kinoliiniamiini,
N-[1-(4-kloorifenyyli)etyyli]-8-fluori-4-kinoliiniamiini.

N-[[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]metyyli]-4-kinatsoliiniamiini osoittaa erityisen hyvää aktiivisuutta vehnänlehtiruostetta vstaan.

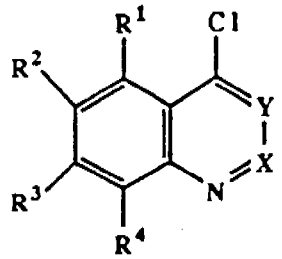
4-[1-[4-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli]etoksi]kinatsoliini osoittaa erityisen hyvää aktiivisuutta punkkeja vastaan.

Synteesi

Tämän keksinnön mukiset yhdisteet valmistetaan käyttäen tunnettuja kemialliseia menetelmiä. Vaadittuja lähtöaineita on kaupallisesti saatavissa tai ne voidaan helposti syntetisoida käyttäen yleisiä menetelmiä.

Sellaisten yhdisteiden, joissa Z on O, synteesi

Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on O, valmistettiin kondensoimalla kaavan (4) mukainen yhdiste:



(4)

jossa R^1-R^4, X ja Y ovat edellä määritellyn mukaisia, kaavan (5) mukaisen alkoholin kanssa:

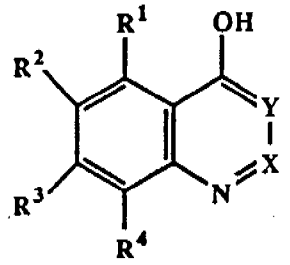
$$HO\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (5)$$

jossa R^9, R^{10} ja Ar ovat edellä määritellyn mukaisia.

Reaktio suoritetaan mieluimmin vahvan emäksen, kuten esimerkiksi natriumhydridin, läsnäollessa, reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi DMF:ssa, lämpötilassa, joka on väliltä 0-160°C.

Tämän reaktion tapahtuessa konfiguraatio säilyy, millä seikalla voi olla merkitystä, kun käytetään kaavan (5) mukaista optisesti aktiivista lähtöainetta.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on O, valmistaa antamalla kaavan (7) mukaisen yhdisteen,



(7)

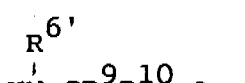
jossa R^1-R^4, X ja Y ovat edellä määritellyn mukaiset, reagoida kaavan (5) mukaisen yhdisteen kanssa,

$$HO\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (5)$$

käyttäen dietyyliatsodikarboksylaatti/trifenyylifosfiini (DEAD/PPh_3)-reaktiota kuten on kuvattu esimerkiksi julkaisussa Synthesis, 1 (1981). Reaktio suoritetaan aproottisessa liuottimessa. Käytetään 1-1,5 ekvivalenttia kumpaakin yhdisteistä DEAD ja PPh_3 ja reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa tai alemmassa. Tässä reaktiossa tapahtuu konfiguraation invertoituminen.

Sellaisten yhdisteiden synteesi, joissa Z on NR^6

Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on NR^6, valmistettiin kondensoimalla kaavan (4) mukainen yhdiste kaavan (6) mukaisen amiinin kanssa,



(6)

jossa $R^{6'}$ on H tai (C_{1-4})-alkyyli ja R^9, R^{10} ja Ar ovat edellä määritellyn mukaisia. Kaavan (4) mukaisen kloridin annetaan reagoida sopivan amiinin kanssa kohotetussa lämpötilassa (100-180°C), mieluimmin hapon vastaanottajan, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin, läsnäollessa. Voidaan käyttää yhtä ekvivalenttia natriumhydridiä edistämään nukleofiilistä reaktiota. Reaktio voidaan suorittaa laimentamattomana tai inertissä orgaanisessa liuottimessa.

Yhdisteitä, joissa R^6 on (C_{2-4})-asyyli, valmistettiin antamalla kaavan (1) mukaisten amiinien, joissa R_6 on H, reagoida asyloivan aineen, kuten esimerkiksi asetyylikloridin tai etikkahapon anhydridin kanssa.

Sellaisten yhdisteiden synteesi, joisas Z on CR^7R^8

Kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa Z on CR^7R^8, voidaan valmistaa käyttäen tunnettuja menetelmiä, joita ovat esimerkiksi kuvanneet julkaisussa J. Heterocyclic Chemistry, vol. 14, s 1081-1083 (1977) A. Scoville ja F.X. Smith; ja R. Cutler et al. julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 71, (1949).

Ensimmäisessä viitteessä kuvataan menetelmä, jossa saatiin 5-alkyyli-5-(4-kinolinyyli)barbituurihappoja antamalla 4-kloorikinoliinien reagoida 5-alkyylibarbituurihappojen kanssa kuumentaen ilman liuotinta. Nämä tuotteet hydrolysoitiin ja dekarboksyloitiin sitten liuottamalla ne natriumhydroksidin vesiliuokseen, kuumentamalla palautusjäähdyttäen, tekemällä liuos sitten lievästi happamaksi kloorivetyhapolla ja kuumentamalla jälleen palautusjääh-

dyttäen, jolloin saatiin vastaavia 4-alkyloituja kinoliineja.

Toisessa viitteessä kuvataan menetelmä, jossa fenyyliasetonitriilin natriumsuolan annetaan reagoida 4,7-dikloorikinoliinin kanssa bentseenissä kuumentaen palautusjäähdyttäen. Tulokseksi sdaatu substituoitu nitriili desyanoidaan palautusjäähdyttäen kuumennetussa n-butanolissa, joka sisältää HCl:a.

Sellaisten yhdisteiden synteesi, joissa Z on S.

Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on S, valmistetaan kondensoimalla edellä määritellyn kaltainen kaavan (4) mukainen yhdiste kaavan (8) mukaisen bentsyylitiolin kanssa,

$$HS\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (8)$$

jossa R^9, R^{10} ja Ar ovat edellä määritellyn mukaisia. Reaktio suoritetaan tyypillisesti vahvan emäksen, kuten esimerkiksi natriumhydridin, läsnäollessa reagoimattomassa liuottimessa, kuten esimerkiksi DMF:ssa, lämpötilassa, joka on väliltä 0-25°C.

Sellaisten yhdisteiden synteesi, joissa Z on SO tai SO_2

Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on SO tai SO_2, valmistetaan hapettamalla vastaavia yhdisteitä, joissa
Z on S, käyttäen tavanomaista hapetusmenetelmää, esimerkiksi käyttäen m-klooriperoksibentsoehappoa, vetyperoksidia tai muuta tavanomaista hapettavaa ainetta reagoimattomasssa orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi metyleenikloridissa tai kloroformissa, huoneen lämpötilassa.

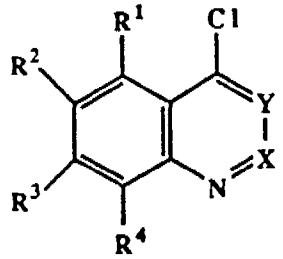
Johdannaisia

Kaavan (1) mukaisten yhdisteiden N-oksideja valmistetaan antamalla kaavan (1) mukaisen yhdisteen reagoida hapettavan aineen, kuten esimerkiksi 3-klooriperoksibent-

soehapon tai vetyperoksidin, kanssa reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi metyleenikloridissa tai kloroformissa, lämpötilassa, joka on -20°C:n ja huoneen lämpötilan väliltä, mieluimmin noin 0°C:ssa.

Kaavan (1) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat saadaan tavanomaisesti.

Keksinnössä tarjotaan siten myös menetelmä kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa menetelmässä: a) kaavan (4) mukainen yhdiste:



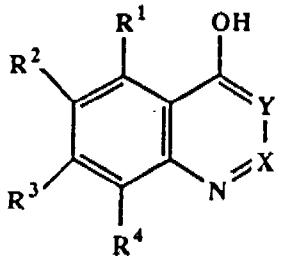
(4)

jossa R^1-R^4, X ja Y ovat kaavassa (1) määritellyn mukaisia, kondensoidaan kaavan (5) mukaisen alkoholin kanssa,

$$HO\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (5)$$

jossa R^9, R^{10} ja Ar ovat kaavan (1) yhteydessä määritellyn mukaisia, vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on O, tai

b) kaavan (7) mukaisen yhdisteen,



(7)

jossa R^1-R^4, X ja Y ovat kaavan (1) yhteydessä määritellyn mukaisia, reagoida kaavan (5) mukaisen alkoholin kanssa,

$$HO\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (5)$$

joka on yllä määritellyn mukainen, aproottisessa liuottimessa vähintään yhden ekvivalentin kumpaakin yhdisteistä dietyyliatsodikarboksylaatti ja trifenyylifosfiini läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on O, tai

c) annetaan yllä määritellyn kaltaisen kaavan (4) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (6) mukaisen amiinin kanssa,

$$HN(R^{6'})\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (6)$$

jossa $R^{6'}$ on H tai (C_{1-4})-alkyyli ja R^9, R^{10} ja Ar ovat kaavan (1) yhteydessä määritellyn mukaisia, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on $NR^{6'}$, tai

d) annetaan kaavan (1) mukaisen yhdisteen, jossa Z on NH, reagoida (C_{2-4})-asyloivan aineen kanssa, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on NR^6, jossa R^6 on (C_{2-4})-asyyli, tai

e) annetaan yllä määritellyn mukaisen kaavan (4) omaavan yhdisteen reagoida kaavan (9) mukaisen substituoidun asetonitriilin natriumsuolan kanssa,

$$N{\equiv}C\text{-}CH_2\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (9)$$

jossa R^9, R^{10} ja Ar ovat edellä määritellyn mukaisia, mitä seuraa hapon katalysoima desyanaatio, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on CR^7R^8; tai

f) edellä määritellyn mukaisen kaavan (4) omaavan yhdisteen annetaan reagoida kaavan (8) mukaisen bentsyylitiolin kanssa,

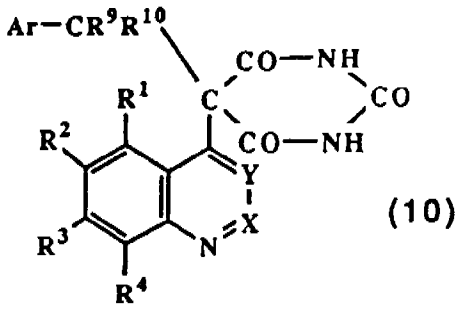
$$HS\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (8)$$

g) hapetetaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on S, käyttäen tavanomaista menetelmää, kaavan (1) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z on SO, tai

h) hapetetaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on S, käyttäen tavanomaista menetelmää, kaavan (1) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z on SO_2, tai

i) hapetetaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Y on CR^5, käyttäen tavanomaista menetelmää, vastaavaksi N-oksidiksi, tai

j) hydrolysoidaan ja dekarboksyloidaan seuraavan kaavan mukainen yhdiste,



(10)

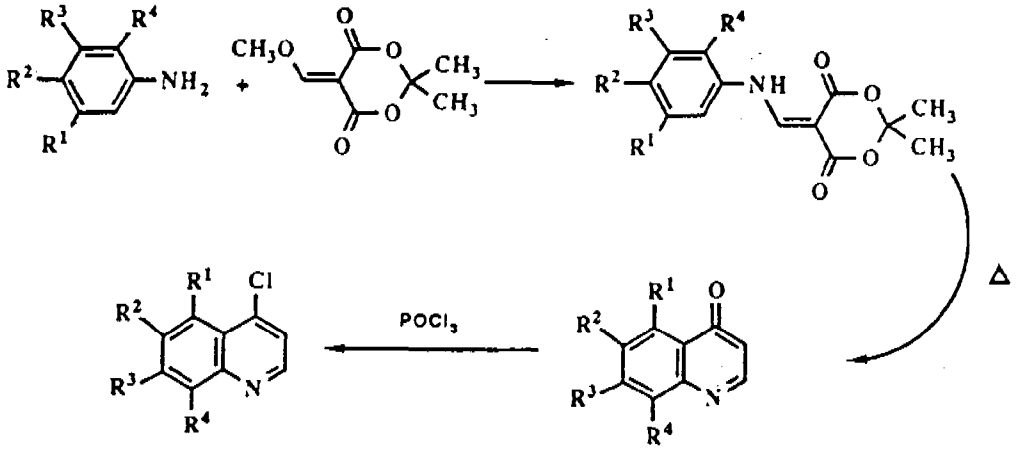
jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on CR^9R^{10}.

Kinoliinilähtöaineiden valmistus

Kinoliinilähtöaineita voidaan syntetisoida monien erilaisten tunnettujen menetelmien avulla.

Julkaisussa Organic Syntheses, coll. vol. 3, 1955, ss. 272-275, annetaan menetelmä 4,7-dikloorikinoliinin ja muiden polysubbstituoitujen kinoliinien valmistamiseksi. Eräs toinen yleinen menetelmä kuvataan julkaisussa Tetrahedron, vol. 41, ss. 3033-3036 (1985).

Monet seuraavissa esimerkeissä käytetyistä kinoliinilähtöaineista valmistettiin käyttäen ohjetta, joka on kuvattu seuraavassa reaktiokaavassa:



Tapauksissa, joissa saatiin isomeeristen tuotteiden seoksia, substituoitujen 4-kinolonien seos kloorattiin normaaliolosuhteissa ja 4-kloorikinoliinien seos eroteltiin nestekromatografian avulla.

4,5-dikloorikinoliini valmistettiin antamalla 3-kloorianiliinin reagoida akryylihapon kanssa vedessä ympäristön lämpötilassa kahden päivän ajan. Raaka tuote eristettiin sitten ja kuumennettiin 100°C:seen liuoksessa ylimäärän polyfosforihappoa kanssa, jolloin saatiin 5- ja 7-klooritetrahydrokinolin-4-onien seos. Erottamalla 5-kloori-analogi kromatografian avulla, mitä seurasi käsittely jodilla kuumassa jääetikassa, saatiin 4-hydroksi-5-kloorikinoliini, joka halogenoitiin, jolloin saatiin haluttu välituote. (Ranskalainen patentti FR-1514280).

Muita 4-kloori-5-substituoituja kinoliineja valmistettiin muuttamalla vastaava 5-substituoitu kinoliini N-oksidiksi, klooraamalla ja erottelemalla tulokseksi saatu 4-kloori- ja 2-kloori-isomeerien seos käyttäen HPLC:a.

5-fluori- ja 5-bromikinoliinit voidaan valmistaa käyttäen samaa yleistä menetelmää. JACS, vol. 71, 1985 (1949). Bromikinoliineja voidaan sitten käsitellä litiumilla ja sammuttaa sopivien elektrofiilien avulla alhaisissa lämpötiloissa, jolloin saadaan muita 5-substituoituja kinoliineja. Justus Lebigs Ann. Chem., vol. 696, s. 98 (1966).

Nitrokinoliinien valmistus on esitelty julkaisussa JACS, vol. 68, d. 1267 (1946). 4-kloorikinoliinin nitraus tapahtuu laimentamatomana, jolloin saadaan 5- ja 8-nitro-4-kloorikinoliinien seos, joka voidaan erotella nestekromatografian avulla. 6- ja 7-nitroyhdisteet voidaan valmistaa dekarboksyloimalla sopivan nitrokinoliini-3-karboksyylihapon hopeasuoloja.

Kinatsoliinilähtöaineiden valmistus

Kinatsoliinilähtöaineita on kaupallisesti saatavissa tai niitä voidaan helposti valmistaa käyttäen tavanomaisia menetelmiä. Esimerkiksi 4-hydroksikinatsoliineja voidaan valmistaa kaupallisesti saatavissa olevista antraniilihapoista kondensoimalla ylimäärän formamidia kanssa kuumentaen palautusjäähdyttäen (M. Endicott et al. J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 1299). Vaihtoehtoisesti voidaan hydroksikinatsoliineja valmistaa dioksaanissa kuumentaen palautusjäähdyttäen käyttäen Goldin reagenssia (J. Gipton; Correia, K.; Hertel, G. Synthetic Communications, 1984, 14, 1013). Saatu 4-hydroksikinatsoliini klooratаan normaaliolosuhteissa, käyttäen esimerkiksi fosforipentakloridia fosforioksikloridissa, jolloin saadaan 4-kloorikinatsoliini-lähtöaineita. Hydroksikinatsoliinijohdannaiset voidaan edullisesti kloorata käyttäen kloorausreagensseja ja menetelmiä, jotka on esitelty US-patentissa nro 4 230 644.

Sinnoliinilähtöaineiden valmistus

Sinnoliinin analogeja valmistetaan käyttäen julkaistuja menetelmiä. (C. M. Atkinson ja J. C. Simpson-J. Chem. Soc. London, 1947, 232). Substituoitu 2-amino-

asetofenoni diatsotoidaan 0-5°C:ssa vedessä käyttäen natriumnitriittiä ja mineraalihappoa ja välituotteeksi saadun diatsoniumsuolan sieppaa ketonin enolikomponentti, jolloin saadaan tarvittava 4-hydroksisinnoliini. Tavanomaisen klooratuksen avulla saadaan halutut välituotteet.

Bentsyylialkoholilähtöaineiden valmistus

Kaavan (8) mukaiset bentsyylialkoholilähtöaineet voidaan valmistaa helposti käyttäen tavanomaista kemiaa.

Kaavan (5) mukaiset bentsyylialkoholit, joissa R^9 ja R^{10} ovat erilaisdia, esiintyvät enantiomeereina, jotka voidaan valmistaa haluttaessa erikseen. Esimerkiksi annettiin 2-fluoriasetofenonin reagoida di-isopinyylikloriboraanin kanssa, jolloin saatiin 95 %:n enantiomeeriylimääränä (S)-1-(2-fluorifenyyli)etanolia. Tämän optisesti aktiivisen bentsyylialkoholin annettiin erikseen reagoida natriumhyhdridin kanssa DMF:ssa ja 4,7-dikloorikinoliinin kanssa, jolloin saatiin 7-kloori-4-(1-(2-fluorifenyyli)-etoksi)kinoliinin (S)-isomeeri, ja dietyyliatsodikarboksylaatin, trifenyylifosfiinin ja 7-kloori-4-hydroksikinoliinin kanssa, jolloin saatiin (R)-isomeeri.

Esimerkit 1-97

Seuraavassa taulukossa on identifioitu yhdisteitä, jotka on nyt valmistettu yllä kuvattujen yleisten menetelmien avulla, ja on annettu kunkin yhdisteen sulamispiste. Taulukkoa seuraa esimerkkien 2, 13, 43 ja 56 yhdisteiden erityisiä kuvaavia valmistuksia.

Esim. nro	Yhdiste	Sp. (°C)
1	4-(2-fenyylietyyli)kinoliini	97-99
2	N[[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-metyyli]-4-kinatsoliiniamiini	145-146
3	N-(fenyylimetyyli)-4-kinoliini-amiini	131-132
4	6-kloori-4-[(2,6-dikloorifenyyli)-metoksi]-2-metyylikinoliini	191
5	N-[(4-kloorifenyyli)metyyli]-8-fluori-4-kinoliiniamiini	213-215
6	7-kloori-4-[1-(2-fluorifenyyli)-etoksi]kinoliini	132-134
7	7-kloori-4-(1-(2,4-dikloori-fenyyli)etoksi)kinoliini	108-110
8	4-[2-[4-(t-butyyli)fenyyli]-etyyli]-8-fluorikinoliini	96-98
9	7-kloori-4-[[1-(2-fluorifenyyli)-1-propenyl]oksi]kinoliini	öljy
10	4-[1-(4-fluorifenyyli)etoksi]-7-kloorikinoliini	57-58
11	N-[[4-(trifluorimetyyli)fenyyli]-metyyli]-4-kinatsoliiniamiini	215-217
12	N-[1-(4-kloorifenyyli)etyyli]-8-fluori-4-kinoliiniamiini	103-104
13	7-kloori-4-[1(2-fluorifenyyli)-etoksi]kinoliini	53-54
14	7-kloori-4-[1-(3-fluorifenyyli)-etoksi]kinoliini	108-110
15	N-[[2-(trifluorimetyyli)fenyyli]-metyyli]-4-kinatsoliiniamiini	161-163
16	4-(1-(2-fluorifenyyli)etoksi)-5,7-dikloorikinoliini	80-81

Esim. nro	Yhdiste	Sp. (°C)
17	8-fluori-4-[[4-(i-propyyli)-fenyyli]metoksi]kinoliini	
18	8-fluori-N-(2-tienyylimetyyli)-4-kinoliiniamiini	163-164
19	8-fluori-N-(2-furanyylimetyyli)-4-kinoliiniamiini	149-150
20	7-kloori-4-[(2,4-difluorifenyyli)-metoksi]kinoliini	96-98
21	5,7-dikloori-4-[[2-(trifluori-metyyli)fenyyli]metoksi]kino-liini	107-108
22	4-[1-(2,6-dikloorifenyyli)etoksi]-kinatsoliini	75
23	4-(fenyylimetoksi)kinatsoliini	35
24	4-[[4-(t-butyyli)fenyyli]metoksi]-kinatsoliini	85
25	N-metyyli-N-[[4-(trifluorimetyy-li)fenyyli]metyyli]-4-kinatsolii-niamiini	57-59
26	8-kloori-4-[(2-kloorifenyyli)-metoksi]kinoliini	80-83
27	7-kloori-4-[1-(2-fluorifenyyli)-propoksi]kinoliini	61-62
28	7-kloori-4-[(2-kloori-4-fluori-fenyyli)metoksi]kinoliini	120-122
29	8-kloori-4-[(2-kloori-4-fluori-fenyyli)metoksi]kinoliini	110-112
30	7-kloori-4-[(4-fluorifenyyli)-metoksi]kinoliini	104-106
31	7-kloori-N-[(4-kloorifenyyli)-metyyli]-4-kinoliiniamiini	160-165
32	8-kloori-N-[1-(4-fluorifenyyli)-etyyli]-4-kinoliiniamiini	83-85

Esim. nro	Yhdiste	Sp. (°C)
33	8-fluori-N-[1-(4-fluorifenyyli)-etyyli]-4-kinoliiniamiini	48-50
34	(S)-7-kloori-4-(1-(2-fluori-fenyyli)etoksi)kinoliini	öljy
35	(R)-7-kloori-4-(1-(2-fluori-fenyyli)etoksi)kinoliini	öljy
36	7-kloori-4-((2-fluorifenyyli)-metoksi)kinoliini	108-110
37	8-fluori-4-[1-(2,6-dikloori-fenyyli)etoksi]kinoliini	148 öljy
39	N-4-kinatsolinyyli-N-[[2-(tri-fluorimetyyli)fenyyli]metyyli]-asetamidi	109-110
40	N-4-kinatsolinyyli-N-[[4-(tri-fluorimetyyli)fenyyli]metyyli]-asetamidi	84-86
41	8-fluori-4-(fenyylimetoksi)-kinoliini	97-98
42	4-[(4-kloorifenyyli)metoksi]-8-fluorikinoliini	125-126
43	4-[1-[4-(t-butyyli)fenyyli]-etoksi]kinatsoliini	85-86
44	4-[[4-(t-butyyli)fenyyli]metoksi]-8-fluorikinoliini	104-105
45	4-[1-[4-(t-butyyli)fenyyli]-etoksi]-8-fluorikinoliini	114-115
46	8-fluori-4-[1-(4-metyylifenyyli)-etoksi]kinoliini	67-68
47	4-[(4-kloorifenyyli)metoksi]-kinatsoliini	102-103
48	8-fluori-4-[(4-fluorifenyyli)-metoksi]kinoliini	145-146

Esim. nro	Yhdiste	Sp. (°C)
49	4-(sykloheksyylimetoksi)-8-fluori-kinoliini	93-95
50	4-[1-(2,5-dimetyylifenyyli)etoksi]-kinatsoliini	65
51	8-fluori-4-[1-(3,4-dikloorifenyyli)-etoksi]kinoliini	85
52	4-[1-[2,6-dimetyyli-4-(t-butyyli)-fenyyli]etoksi]kinoliini	140
53	4-[1-[4-(t-butyyli)-2,6-dimetyyli-fenyyli]etoksi]-8-fluorikinoliini	165
54	7-kloori-[[4-(i-propyyli)fenyyli]-metoksi]kinoliini	196-198
55	7-kloori-4-((2-trifluorimetyyli)-fenyyli)metoksi)kinoliini	111-112
56	8-fluori-4-[2-(3-tienyyli)etyyli]-kinoliini	96-97
57	4-furfuryyliaminokinatsoliini	
58	N-(2,2-difenyylipropyyli)-4-kinoliiniamiini	110-111
59	4-[bis(4-fluorifenyyli)metoksi]-kloorikinoliini	195-200
60	N-[[4-(t-butyyli)fenyyli]-metyyli]-4-kinatsoliiniamiini	155-157
61	N-(2,2-difenyylipropyyli)-8-fluori-4-kinoliiniamiini	56-58
62	7-kloori-4-[(2-kloorifenyyli)-metoksi]kinoliini	100-101
63	8-fluori-4-[1-(2,5-dimetyyli-fenyyli)etoksi]kinoliini	148
64	4-[[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-metyylitio]kinatsoliini	60-62
65	4-[[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-metyylisulfonyyli]kinatsoliini	97-99

Esim. nro	Yhdiste	Sp. (°C)
66	4-[(1,1'-bisfenyl)-4-yylimetyylitio]-kinatsoliini	148-150
67	8-fluori-4-[[4-(t-butyyli)fenyyli]-metyylisulfonyyli]kinatsoliini	85-87
68	4-[[4-(t-butyyli)fenyyli]metyylitio]-kinatsoliini	90-92
69	N-(1-naftalenyylimetyyli)-4-kinatsoliiniamiini	190-192
70	S-(+)-7-kloori-N-(1-fenyylietyyli)-4-kinatsoliiniamiini	143-145
71	R-(-)-7-kloori-N-(1-fenyylietyyli)-4-kinatsoliiniamiini	144-145
72	8-fluori-4-[1-(2-naftalenyyli)-etoksi]kinatsoliini	öljy
73	N-[[4-(trifluorimetoksi)fenyyli]-metyyli]-4-kinatsoliiniamiini	177-179
74	N-[[4-(trifluorimetoksi)fenyyli]-metyyli]-N-4-kinatsolinyyliasetamidi	78-80
75	7-kloori-4-(syklopentyylimetoksi)-kinoliini	85-87
76	7-kloori-4-[(1-metyylisyklopentyyli)-metoksi]kinoliini	67-68
77	(+)-7-kloori-(1-fenyylietoksi)-kinoliini	öljy
78	(-)-7-kloori-4-(1-fenyylietoksi)-kinoliini	-
79	7-trifluorimetyyli-4-[[4-(t-butyyli)-fenyyli]metyylitio]kinoliini	78-80
80	4-[1-(1-naftalenyyli)etoksi]kinatsoliini	97-99
81	7-trifluorimetyyli-4-[[4-(t-butyyli)-fenyyli]metyylisulfonyyli]kinoliini	138-140

Esim. nro	Yhdiste	Sp. (°C)
82	8-fluori-4-[[3-(trifluorimetyyli)-fenyyli]metyylitio]kinoliini	103-105
83	8-fluori-4-[[4-(t-butyyli)fenyyli]-metyylitio]kinoliini	135-137
84	4-(sykloheksyylimetoksi)kinatsoliini	-
85	4-(sykloheksyylimetoksi)-8-fluori-kinoliini	-
86	1-[3-[[(6-fluori-2-metyyli-4-kinolinyl)oksi]metyyli]-4-metoksifenyyli]-etanoni	196
87	7-kloori-4-[2-(2-fluorifenyyli)-vinyyli]kinoliini	60-61
88	4-[bis-(2-fluorifenyyli)metoksi]-7-kloorikinoliini	238-240
89	8-kloori-4-[(2-bromifenyyli)metoksi]-kinoliini	133-135
90	8-kloori-4-(2-furanyylimetoksi)-kinoliini	108-110
91	7-kloori-4-(2-furanyylimetoksi)-kinoliini	91-92
92	7-kloori-4-[(4-tetraetoksifenyyli)-metoksi]kinoliini	113-114
93	8-kloori-4-[[4-(1,1,2,2-tetrafluori-etoksi)fenyyli]metoksi]kinoliini	115-117
94	8-kloori-4-[(1-metyylisyklopentyyli)-metoksi]kinoliini	80-81
95	7-kloori-4-[(2-kloori-5-tienyyli)-metoksi]kinoliini	130-132
96	8-kloori-4-[(2-kloori-5-tienyyli)-metoksi]kinoliini	143-145
97	7-kloori-4-[(2,3-dihydro-1,4-bentso-dioksin-2-yyli)metoksi]kinoliini.	115-117

Seuraavat yksityiskohtaiset kuvaukset valittujen esimerkkien valmistuksessa käytetyistä menetelmistä edustavat menetelmiä, joita käytettiin muiden esimerkkien yhdisteiden valmistuksessa.

Esimerkki 2

N-[[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-4-kinatsoliiniamiini

Seosta, jossa oli 1,65 g 4-kloorikinatsoliinia, 1,5 g [3-(trifluorimetyyli)fenyyli]metyyliamiinia ja 1,0 g trietyyliamiinia 50 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 6 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin sitten ja pestiin vedellä. Sen jälkeen kun oli poistettu liuottimet tyhjössä, tuote kiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta. Saanto: 1,0 g,. Sp. 145-146°C.

Esimerkki 13

7-kloori-4-[1-(2-fluorifenyyli)etoksi]kinoliini

Liuos, jossa oli 2,52 g (18 mmoolia) 1-(2-fluorifenyyli)etanolia DMF:ssa, lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli 2,97 g (15 mmoolia) 4,7-dikloorikinoliinia ja 0,50 g (21 mmoolia) natriumhydridiä 15 ml:ssa DMF. Senjälkeen kun lisääminen oli suoritettu loppuun, seos kuumennettiin 160°C:seen. Neljän tunnin kuluttua seoksen annettiin jäähtyä ja lisättiin 0,1 g natriumhydridiä. Kun reaktio oli tapahtunut loppuun, liksättiin varovasti muutamia tippoja vettä ylimäärän natriumhydridiä tuhoamiseksi. Sitten liuos kaadettiin veteen. Tuote uutettiin etyyliasetaattiin, etyyliasetaattiliuos pestiin kolme kertaa vedellä, kuivattiin sitten ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka kiteytyi heptaani/etyyliasetaatista. Saanto: 0,77 g (17,0 %). Sp 53-54°C.

Esimerkki 43

4-[1-[4-(t-butyyli)fenyyli]etoksi]kinatsoliini

Seokseen, jossa oli 0,5 g natriumhydridiä 100 ml:ssa DMF, lisättiin 2,0 g 1-[4-(t-butyyli)fenyyli]etanolia ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilssa yhden tunnin ajan. Sitten lisättiin 1,8 g 4-kloorikinatsoliinia 30

ml:ssa DMF. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolmen tunnin ajan ja kaadettiin sitten jää/vesi-seokseen. Tuote uutettiin eetteriin, eetteriliuos konsentroitiin ja jäännös uudelleenkiteytettiin pentaani/etyyliasetattiseoksesta, jolloin saatiin 0,300 g otsakkeen tuotetta. Saanto: 90 %. Sp. 85-86°C.

Esimerkki 56

8-fluori-4-[2-(3-tienyyli)etyyli]kinoliini

Seosta, jossa oli 1,85 g 5-[2-(3-tienyyli)etyyli]barbituurihappoa ja 1,5 g 4-kloori-8-fluorikinoliinia, kuumennettiin 150°C:seen 1 1/4 tunnin ajan ja se jäähdytettiin sitten. Jäähdytettyyn seokseen lisättiin 2 g NaOH ja 35 ml vettä ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yön ajan. Seos jäähdytettiin, saatettiin sitten happamaksi pH:hon 1,5 väkevän HCl:n avulla ja lämmitettiin varovasti noin 1 1/4 tunnin ajan. Sen jälkeen kun seos oli jäähdytetty, tuote uutettiin CH_2Cl_2:iin. CH_2Cl_2-luos suodatettiin faasinerotuspaperin lävitse ja haihdutettiin sitten tyhjössä, jolloin saatiin noin 2 g öljyjäännöstä. Jäännös absorboitiin silikageelin ja kromatografoitiin eluoiden CH_2Cl_2:lla. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja otsakkeen tuote kiteytettiin. Uudelleenkiteyttämällä petrolieetteri/CH_2Cl_2:sta saatiin 0,68 g otsakkeen tuotetta. Sp. 96-97°C.

Hyödyllisyys

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden on todettu torjuvan sieniä, erityisesti kasvien taudinaiheuttajia. Kun yhdisteitä käytetään kasvien sienitautien hoidossa, niitä käytetään kasveihin "tautia estävänä ja kasvitieteellisesti hyväksyttävänä määränä". Ilmaus "tautia estävä ja kasvitieteellisesti hyväksyttävä määrä" tarkoittaa tässä käytettynä keksinnön mukaisen yhdisteen sellaista määrää, joka tuhoaa tai estää sitä kasvin tautia, jonka torjuntaa halutaan, mutta ei ole merkitsevästi myrkyllinen kasville. Tämä määrä on yleensä noin 1-1000 miljoonasosaa ja par-

haimpana pidetään 10-500 miljoonasosdaa. Tarkka tarvittava yhdisteen konsentraatio vaihtelee torjuttavan sienitaudin, käytetyn valmistetyypin, käyttömenetelmän, nimenomaisen kasvilajin, ilmasto-olosuhteiden ja vastaavien seikkojen mukaan. Sopiva käyttömäärä on tyypillisesti väliltä 0,11-1,80 kg/aari. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää suojaamaan varastoitua viljaa ja muita, ei-kasvipaikkoja häiritseviltä sieniltä.

Kasvihuonekokeita

Seuraavat kokeet suoritettiin laboratoriossa keksinnön mukaisten yhdisteiden siententuhoamistehokkuuden määrittämiseksi.

Kasvipatologiaseulonta

Tämän seulonnan avulla arvioitiin kysymyksessä olevien yhdisteiden tehokkuutta monia erilaisia sellaisia organismeja vastaan, jotka aiheuttavat kasvien tauteja.

Koeyhdisteet sekoitettiin käyttömuotoon liuottamalla 50 mg yhdistettä 1,25 ml:aan liuotinta. Liuotin valmistettiin sekoittamalla 50 ml "Tween 20":tä (polyetyleeni-(20)-sorbitaanimonolauraatti-emulgoimisaine) 475 ml:n kanssa saetonia ja 475 ml:n kanssa etanolia. Liuotin/yhdiste-liuos laimennettiin 125 ml:ksi deionoidulla vedellä. Tulokseksi saatu valmiste sisältää 400 miljoonasosaa koekemikaalia. Pienempiä konsentraatioita saatiin valmistamalla laimennussarja käyttäen liuotin/pinta-aktiivinen aine - seosta.

Käyttövalmisteina olevia koeyhdisteitä annettiin lehtiruiskun avulla. Käytettiin seuraavia kasvien taudinaiheuttajia ja niiden vastaavia kasveja.

Taudin aiheuttaja	Nimitys seuraavissa taulukoissa	Isäntä
Erysiphe graminis tritici (härmäsieni)	Härmäsieni	Vehnä
Pyricularia oryzae (riisin homesieni)	Riisin home	Riisi
Puccinia recondita tritici (lehtiruoste)	Lehtiruoste	Vehnä
Botrytis cinerea (harmaahome)	Harmaahome	Viinirypäleet
Pseudoperonospora cubensis (ristikukkaishome)	Ristik. home	Mantelikurpitsa
Cercospora beticola (lehtilaikkutauti)	Lehtilaikku	Sokeriruoko
Venturia inaequalis (omenarupi)	Omenarupi	Omenan taimi
Septoria tritici (harmaa läikkä)	Harmaa läikkä	Vehnä

Käyttövalmisteina olevia yhdisteitä suihkutettiin isäntäkasvien kaikille lehtipinnoille (katkaistuille marjoille) kunnes ylimääräistä nestettä valui pois. Kunkin isäntäkasvin yksittäisiä ruukkuja sijoitettiin kohotetuille pyöriville jalustoille vetokaappiin. Koeliuoksia suihkutettiin kaikille lehtipinnoille. Kaikkien käsittelyjen annettiin kuivua ja kasveihin istsutettiin asiaankuuluvia taudinaiheuttajia 2-4 tunnin kuluessa.

Koeyhdisteiden tehokkuus taudin torjunnassa arvioitiin käyttäen seuraavaa asteikkoa.

0 = ei kokeiltu nimenomaista organismia vastaan
- = 0-19 % torjunta pitoisuutena 400 miljoonasosaa
+ 0 20-89 % torjunta pitoisuutena 400 miljoonasosaa
++ = 90-100 % torjunta pitoisuutena 400 miljoonasosaa
+++ = 90-100 % torjunta pitoisuutena 100 miljoonasosaa

Taulukossa 1 on esitetty tyypillisten tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus arvioituna tässä kokeessa:

Taulukko 1

Esim. nro	Härmäsieni	Riisin home	Lehtiruoste	Harmaahome	Ristik. home	Lehtilaikku	Omenarupi	Harmaa läikkä
1	++	-	-	-	-	-	-	+
2	++	++	+++	-	+++	+	-	+++
3	+	+	-	-	++	0	0	0
4	-	-	-	-	-	0	0	0
5	-	+	+	-	++	++	-	+
6	+++	+++	++	-	+	0	0	0
7	++	-	-	-	-	0	0	0
8	+	+	+	-	-	0	0	0
9	++	+	+	-	++	0	0	0
10	+++	++	+	-	+	-	-	-
11	+	+	-	-	+	0	0	0
12	+	++	++	-	++	++	+	+
13	+++	++	+	-	+++	-	-	-
14	+++	-	-	-	-	-	-	-
15	+++	+	++	-	+++	++	-	+
16	+	-	-	-	++	+	-	+
17	-	+	+	-	+	0	0	0
18	+	+	++	-	++	+	-	-
19	-	+	+	-	+	-	-	-
20	++	+	+	-	-	0	0	0
21	+	+	-	-	-	-	-	-
22	++	++	++	-	+++	0	0	0
23	+	+	++	-	+	0	0	0
24	-	+	-	-	-	0	0	0
25	++	++	++	-	++	0	0	0
26	-	-	-	-	+	0	0	0
27	+++	++	+	-	++	0	0	0
28	+	-	-	-	-	0	0	0
29	-	-	-	-	-	0	0	0
30	++	-	-	-	-	-	-	++
31	++	+	-	-	++	+	-	-
32	-	+	+	-	++	+	-	-
33	+	+	++	-	++	+	+	-
34	++	++	+	-	+	0	0	0
35	+++	++	+	-	++	0	0	0
36	++	+	-	-	-	0	0	0
37	-	+	-	-	++	0	0	0
38	+	-	-	-	-	0	0	0
39	++	-	-	-	-	-	-	-
40	+	+	-	-	+	-	-	-

Taulukko 1 (jatkoa)

Esim. nro	Härmäsie-	Riisin home	Lehtiruoste	Harmaahome	Ristik. home	Lehtilaikku	Omenarupi	Harmaa läikkä
41	+	+	++	-	++	-	+++	+++
42	-	+	-	-	-	0	0	0
43	++	+	+	-	+	-	-	+
44	-	-	-	-	-	0	0	0
45	-	+	+	-	+	+	-	+
46	+	+	+	-	+	+	+	+
47	+	-	-	-	-	0	0	0
48	-	-	-	-	-	0	0	0
49	+	+	+	-	++	0	0	0
50	+	++	+	-	++	0	0	0
51	+	++	+	-	+	0	0	0
52	+	-	-	-	-	0	0	0
53	-	-	-	-	-	0	0	0
54	-	-	-	-	-	0	0	0
55	+++	+	-	-	+	+	-	+++
56	-	+++	+++	-	+	-	+++	-
57	-	+	+	-	++	+	-	-
58	+	+	++	-	++	+	-	-
59	+	-	+	-	-	0	0	0
60	+	+++	+++	-	+++	0	0	0
61	+	++	++	-	+++	+	-	-
62	+	-	-	-	-	0	0	0
63	-	-	-	0	++	0	0	0
64	+	+	-	-	-	0	0	0
65	-	+	-	-	-	0	0	0
66	-	-	-	-	+	0	0	0
67	-	+	+	-	-	0	0	0
68	-	-	-	-	-	0	0	0
69	-	+	++	-	+	0	0	0
70	+	++	++	-	++	0	0	0
71	-	+	+	-	+++	-	-	-
72	++	++	++	-	++	0	0	0
73	+++	+++	+++	-	+++	0	0	0
74	+	++	+	-	++	0	0	0
75	+++	+	+	-	-	0	0	0
76	++	++	+	-	+	0	0	0
77	+++	++	++	+	+	0	0	0
78	+++	+	+	-	+	0	0	0
79	-	-	-	-	-	0	0	0
80	+	-	-	-	-	0	0	0

Taulukko 1 (jatkoa)

Esim. nro	Härmäsienet	Riisinhome	Lehtiruoste	Harmaahome	Ristik. home	Lehtilaikku	Omenarupi	Harmaa läikkä
81	-	+	-	-	++	0	0	0
82	+	-	-	-	-	0	0	0
83	-	-	-	-	-	0	0	0
84	+	-	-	-	-	0	0	0
85	+	+	+	-	++	0	0	0
86	-	-	-	-	-	0	0	0
87	+	++	-	-	-	0	0	0
88	-	-	-	-	-	0	0	0
89	-	-	-	-	+	0	0	0
90	-	+	-	-	-	0	0	0
91	+	+	+	-	+	0	0	0
92	++	-	-	-	-	0	0	0
93	-	-	-	-	-	0	0	0
94	+	+	+	-	++	0	0	0
95	+	-	-	-	-	0	0	0
96	-	+	-	-	-	0	0	0
97	+	+	-	-	0	0	0	0

Edustavia yhdisteitä tutkittiin lisäksi kasvihuoneessa erilaisia taudinaiheuttajia vastaan. Yhdisteet sekoitettiin käyttövalmisteiksi ja niitä annettiinlehtisuihkuina kuten kokeessa 1. Tulokset on ilmoitettu seuraavissa taulukoissa, joissa on käytetty taulukon 1 arvosteluasteikkoa.

Käytetään seuraavia lyhennyksiä:

PM = vehnän härmäsieni
RB = riisin homesieni
TLB = tomaatin perunarutto (Late Blight)
GDM = viinirypäleen home
AS = omenarupi
LB = vehnän harmaaläikkä
LR = vehnän lehtiruoste
RR = riisin Rhizoctonia-tuppihomesieni
APM = omenan härmäsieni

Taulukko 2

Yhdisteen esimerkki nro	PM	RB	TLB	GDM	AS
2	0	+	+++	+++	0
5	0	0	+++	++	0
6	0	-	0	0	0
10	+++	0	0	0	0
12	0	0	+++	+++	0
13	+++	+	+	++	0
14	+++	0	0	0	0
15	+++	0	-	++	+
16	+	0	0	0	0
27	+++	0	0	0	0
30	+	0	0	0	0
34	+++	0	0	0	0
35	+++	0	0	0	0
58	0	0	+	+	0
61	0	0	++	++	0
73	0	0	0	++	0
75	++	0	0	0	0
78	+++	0	0	0	0

Taulukko 3

Yhdisteen esimerkki nro	LB	LR	RR	APM
2	0	++	0	0
5	0	0	0	0
10	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	+	0	+	++
14	0	0	0	0
15	0	+	0	0
16	0	0	0	0
30	0	0	0	0
34	0	0	0	0
35	0	0	0	0
58	0	0	0	0
61	0	0	0	0

Kenttäkokeita

7-kloori-4-[1(2-fluorifenyyli)-etoksi]kinoliinia kokeiltiin kentällä monia erilaisia kasvien taudinaiheuttajia vastaan. Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu taudinaiheuttajat, joita vastaan se osoitti aktiivisuutta näissä kokeissa.

Yhdiste Esimerkki nro	Viljelykasvi	Taudinaiheuttaja
13	Ohra	Rhynchosporium secalis
		Pyrenophora teres
		Erysiphe graminis hordei
	Kurkku	Sphaerotheca fuliginea
	Vehnä	Pseudocercosporella herpotrichoides
		Erysiphe graminis hordei

Yhdistelmät

On tunnettua, että taudinaiheuttajasienille kehittyy resistenssi sienimyrkkyjä kohtaan. Kun sienimyrkylle resistenttejä kantoja kehittyy, tulee välttämättömäksi käyttää yhä suurempia määriä kyseistä sienimyrkkyä, jotta aikaansaataisiin haluttu taudin torjunta. Jotta hidastettaisiin resistenssin kehittymistä uusia sienimyrkkyjä kohtaan, on suotavaa käyttää uusia sineimyrkkyjä yhdistelmänä muiden sienimyrkkyjen kanssa. Käyttämällä yhdistelmätuotetta on myös mahdollista säätää tuotteen aktiivisuudenlajit.

Siten vielä eräs tämän keksinnön puoli on sienimyrkky-yhdistelmä, joka sisältää vähintään 1 painoprosenttia kaavan (1) mukaista yhdistettä yhdistettynä toisen sienimyrkyn kanssa.

Mahdollisia sienimyrkkyluokkia, joista toinen sienimyrkky voidaan valita, ovat:

1) N-substituoidut atsolit, esimerkiksi propikonatsoli, triadimefoni, flusilatsoli, dinikonatsoli, etyylitrianoli, myklobutaniili ja prokloratsi;

2) pyrimidiinit, kuten esimerkiksi fenarimoli ja nuarimoli;

3) morfoliinit, kuten esimerkiksi fenpropimorfi ja tridemordfi;

4) pipeatsiinit, kuten esimerkiksi triforiini; ja

5) pyridiniit, kuten esimerkiksi pyrifenoksi.

Näiden viiden luokan sienimyrkyt vaikuttavat kaikki esetämällä sterolien biosynteesiä. Lisäksi sellaisten mahdollisten sienimyrkkyjen luokkia, joilla on muita vaikutusmekanismeja, ovat:

6) ditiokarbamaatit, kuten esimerkiksi manebi ja mankotsebi;

7) ftaali-imidit, kuten esimerkiksi kaptafoli;

8) isoftalonitriilit, kuten esimerkiksi klorotaloniili;

9) dikarboksi-imidit, kuten esimerkiksi iprodioni;

10) bentsimidatsolit, kuten esimerkiksi benomyyli ja karbendatsiimi;

11) 2-aminopyrimidiinit, kuten esimerkiksi etirimoli;

12) karboksiamidit, kuten esimerkiksi karboksiini; ja

13) dinitrofenolit, kuten esimerkiksi dinokappi.

Keksinnön mukaiset sienimyrkky-yhdistelmät sisältävät vähintään 1 paino-%, tavallisesti 20-80 paino-% ja tyypillisemmin 50-75 paino-% kaavan (1) mukaista yhdistettä.

Punkki/hyönteis-seulonta

Esimerkkien 1-63 yhdisteiden punkkientuhoamis- ja hyönteistentuhoamisaktiivisuutta tutkittiin seuraavassa punkki/hyönteis-seulonnassa.

Kukin koeyhdiste sekoitettiin valmisteeksi liuottamalla yhdiste asetoni/alkoholi (50/50)-seokseen, joka sisälsi 23 g valmistetta "Toximul R" (sulfonaatti/ei-ioninen-yhdistelmäemulgooimisaine) ja 13 g valmistetta "Toximul S" (sulfonaatti/ei-ioninen-yhdistelmäemulgoimisaine)

litraa kohden. Nämä seokset laimennettiin sitten vedellä ilmoitetuiksi konsentraatioiksi.

Kaksitäpläisiä hämähäkkipunkkeja (Tetranychus urticae Koch) ja melonikirvoja (Aphis gossypii Glover) pantiin mantelikurpitsan sirkkalehdille ja niiden annettiin asettua lehtien kummallekin pinnalle. Muita samassa käsittelyruukussa olevia kasveja jätettiin ilman tuholaisia. Lehdet suihkutettiin sitten 5 ml:lla koeliuosta käyttäen De-Vilbiss-sumuruiskua paineen ollessa 10 psi. Lehtien kumpiakin pintoja päällystettiin kunnes liika neste valui pois ja niiden annettiin sitten kuivua yhden tunnin ajan. Kaksi vaille tuholaisia jätettyä lehteä leikattiin sitten pois ja pantiin petrimaljaan, jossa oli kulkuyökkösiä (Spodopetra eridania Cramer).

Aktiivisuus eteläistä maissin juurimatoa (Diabrotica undecimpuctata howardi Barber) vastaan arvioitiin lisäämällä kaksi ml vesijohtovettä, esiliuotettu maisisin siemen ja 15 g kuivaa hiekkamaata 30 ml:n muoviastiaan. Maata käsiteltiin 1 ml:lla koeliuosta, joka sisälsi ennalta määrätyn konsentraation koeyhdistettä. Kun oli annettu kuivua 6-12 tuntia, lisättiin yksittäisiin kuppeihin viisi maissin juurimadon 2-3 instar-toukkaa ja kupit peitettiin sitten kannella ja niitä pidettiin 23°C:ssa.

Normaalien vaikutusaikojen kuluttua arvioitiin prosenttinen kuolleisuus. Tulokset on ilmoitettu taulukossa 4. Taulukossa 4 käytetään seuraavia lyhennyksiä:

CRW tarkoittaa maissin juurimatoa

SAW tarkoittaa kulkuyökkästä (southern armyworm)

SM tarkoittaa kaksitäpläisiä hämähäkkipunkkeja

MA tarkoittaa melonikirvoja.

Taulukko 4

Punkki/hyönteis-seulonta

Yhdiste	CRW-määrä milj. osia	CRW tulokset (%)	SAW SM&MA määrä milj.osia	SAW tulokset (%)	SM tulokset (%)	MA tulokset (%)
1	24,00	0	400	0	0	0
2	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
3	12,00	0	200	0	0	0
4	12,00	0	200	0	0	0
5	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
6	24,00	0	400	0	0	0
7	24,00	0	400	0	0	0
8	24,00	0	400	0	80	0
9	24,00	0	400	0	0	0
10	24,00	0	400	0	0	0
11	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
12	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
13	24,00	0	400	0	50	0
14	24,00	0	400	0	0	0
15	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
16	24,00	0	400	0	0	0
17	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
18	12,00	0	200	0	0	0
19	12,00	0	200	0	0	0
20	24,00	0	400	0	100	0
	12,00	0	200	0	0	0
21	24,00	0	400	0	0	0
22	24,00	0	400	0	0	0
23	24,00	0	400	0	0	0
24	24,00	0	400	0	0	0
25	24,00	0	400	0	90	90
	12,00	0	200	80	50	0
26	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	60	0	0
27	24,00	0	400	0	0	0

Taulukko 4 (jatkoa)

Punkki/hyönteis-seulonta

Yhdiste	CRW-määrä milj. osia	CRW tulokset (%)	SAW SM&MA määrä milj.osia	SAW tulokset (%)	SM tulokset (%)	MA tulokset (%)
28	24,00	0	400	100	0	0
29	24,00	0	400	0	0	0
30	12,00	0	200	0	0	0
31	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
32	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
33	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
34	24,00	0	400	0	0	0
35	24,00	0	400	0	0	0
36	24,00	0	400	0	0	0
37	24,00	0	400	0	0	0
38	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
39	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
40	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
41	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
42	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
43	12,00	0	200	0	100	40
	24,00	0	400	0	100	20
44	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
45	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
46	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
47	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	40	0	0
48	12,00	0	200	0	0	0
49	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0

Taulukko 4 (jatkoa)

Punkki/hyönteis-seulonta

Yhdiste	CRW-määrä milj. osia	CRW tulokset (%)	SAW SM&MA määrä milj.osia	SAW tulokset (%)	SM tulokset (%)	MA tulokset (%)
50	24,00	0	400	0	0	0
51	24,00	0	400	0	0	0
52	24,00	0	400	0	0	0
53	24,00	0	400	0	0	0
54	12,00	0	200	0	0	0
	24,00	0	400	0	0	0
55	24,00	0	400	0	0	0
56	24,00	0	400	0	0	0
57	24,00	0	400	0	0	0
58	12,00	0	200	0	0	0
59	24,00	0	400	0	0	0
60	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	80	0	0
61	12,00	0	200	0	0	0
62	24,00	0	400	0	0	0
63	24,00	0	400	0	0	0
64	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	100	80	100
65	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	80
66	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
67	24,00	0	400	0	0	0
68	24,00	0	400	0	0	0
69	24,00	0	400	0	0	0
70	24,00	0	400	0	0	0
71	24,00	0	400	0	0	0
72	24,00	0	400	0	40	80
	12,00	0	200	0	0	0
73	24,00	0	400	100	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
74	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
75	24,00	0	400	0	0	0
76	24,00	0	400	0	0	80
	12,00	0	200	0	0	0

Taulukko 4 (jatkoa)

Punkki/hyönteis-seulonta

Yhdiste	CRW-määrä milj. osia	CRW tulokset (%)	SAW SM&MA määrä milj.osia	SAW tulokset (%)	SM tulokset (%)	MA tulokset (%)
77	24,00	0	400	0	0	0
78	24,00	0	400	0	0	0
79	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	40
80	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	80	100
81	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	100	0	0
82	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
83	24,00	0	400	0	0	80
	12,00	0	200	0	0	0
84	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
85	24,00	0	400	0	0	0
	12,00	0	200	0	0	0
86	12,00	0	200	0	0	0
87	24,00	0	400	0	0	0
88	24,00	0	400	0	0	0
89	24,00	0	400	0	0	0
90	24,00	0	400	0	0	0
91	24,00	0	400	0	0	0
92	24,00	0	400	0	0	0
93	24,00	0	400	0	0	0
94	24,00	0	400	0	0	0
95	24,00	0	400	60	0	80
	12,00	0	200	100	0	0
96	24,00	0	400	0	0	0
97	24,00	0	400	0	0	0

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää yhdistelmänä muiden hyönteismyrkkyjen tai punkkimyrkkyjen, kuten esimerkiksi karbamaattien, fosfaattien ja pyretroidien kanssa, jotta aikaansaataisiin laajempi aktiivisuusalue tai jotta vastustettaisiin tai viivytettäsiin resistenssiä.

Valmisteet

Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään valmisteiden muodossa, jotka valmisteet ovat keksinnön tärkeitä toteutusmuotoja, ja ne sisältävät tämän keksinnön mukaista yhdistettä ja kasvitieteellisesti hyväksyttävää inerttiä kantaja-ainetta. Valmisteet ovat joko väkeviä valmisteita, jotka dispergoidaan veteen käyttöä varten, tai pöly- tai raevalmisteita, joita käytetäänn ilman lisäkäsittelyä. Valmisteet aikaansaadaan sellaisetn menetelmien ja valmistuskaavojen mukaisesti, jotka ovat tavanomaisia maanviljelyskemian alalla, mutta jotka ovat uusia ja tärkeitä, koska niissä on mukana tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä. Jonkinlainen kuvaus valmisteiden sekoittamisesta annetaan kuitenkin, jotta osoitettaisiin, että maanviljelyskemistit pystyvät helposti valmistamaan minkä tahansa halutun valmisteen.

Dispersiot, joissa yhdisteitä annetan, ovat useimmiten vedsisuspensioita tai -emulsioita, jotka valmistetaan yhdisteiden väkevistä valmisteista. Sellaiset veteen liukenevat, veteen suspendoituvat tai emulgoituvat valmisteet ovat joko kiinteitä aineita, jotka tavallisesti tunnetaan kostuvina jauheina, tai nesteitä, jotka tavallisesti tunnetaan emulgoituvina konsentraatteina tai vesisuspensioita. Kostuvat jauheet, jotka voivat olla tiivistettyjä veteendispergoituviksi rakeiksi, käsittävät perinpohjaisesti sekoitetun seoksen, jossa on aktiivista yhdistettä, inerttiä kantaja-ainetta ja pinta-aktiivisia aineita. Aktiivisen yhdisteen konsentraatio on yleensä noin 10 - noin 90 paino-%. Inertti kantaja-aine valitaan yleen-

sä attapulgiittisavien, montmorilloniittisavien, piimaiden ja puhdistettujen silikaattien joukosta. Tehokkaita pinta-aktiivisia aineita, jotka käsittävät noin 0,5 % - noin 10 % kostuvasta jauheeesta, löydetään sulfonoitujen ligniinien, kondensoitujen naftaleenisulfonaattien, naftaleenisulfonaattien, alkyylibentseenisulfonaattien, alkyylisulfaattien, ei-ionisten pinta-aktiivisten aineiden, kuten esimerkiksi alkyylifenolien etyleenioksidiadduktien, joukosta.

Yhdisteiden emulgoituvat konsentraatit sisältävät sopivan konsentraation yhdistettä, kuten esimerkiksi noin 10 - noin 50 paino-% nesteestä, liuotettuna inerttiin kantaja-aineeseen, joka on joko veteen sekoittuva liuotin tai veteen sekoittumattoman orgaanisen liuottimen ja emulgoimisaineiden seos. Käyttökelpoisia orgaanisia liuottimia ovat aromaattiset liuottimet, erityisesti ksyleenit, ja kiviöljyn fraktiot, erityisesti kiviöljyn korkeassa lämpötilassa kiehuvat naftaleeni- ja olefiiniosat, kuten esimerkiksi raskas aromaattinen nafta. Voidaan käyttää myös muita orgaanisia liuottimia, kuten esimerkiksi terpeeniliuottimia, mukaan lukien hartsijohdannaiset, alifaattisia ketoneja, kuten esimerkiksi sykloheksanonia, ja kompleksisia alkoholeja, kuten esimerkiksi 2-etoksietanolia. Sopivia emulgoimisaineita emulgoituvia konsentraatteja varten valitaan tavanomaisista ei-ionisista pinta-aktiivisista aineista, kuten esimerkiksi yllä mainituista.

Vesisuspensiot käsittävät suspensioita, joissa on tämän keksinnön mukaisia veteen liukenemattomia yhdisteitä dispergoituna vesiliuottimeen konsentraatioksi, joka on väliltä noin 5 - noin 50 paino-%. Suspensiot valmistetaan jauhamalla yhdiste hienoksi ja sekoittamalla se tehokkaasti liuottimeen, joka sisältää vettä ja pinta-aktiivisia aineita, jotka on valittu yllä käsitellyistä tyypeistä. Voidaan myös lisätä sellaisia inerttejä aineosia kuin epäorgaanisia suoloja ja synteettisiä tai luonnon kumeja

lisäämään vesiliuottimen tiheyttä ja viskositeettia. Usein on tehokkainta jauhaa ja sekoittaa yhdiste samanaikaisesti valmistamalla vesiseos ja homogenoimalla se sellaisessa laitteessa kuin hiekkamyllyssä, kuulamyllyssä tai mäntätyyppiä olevassa homogenoijassa.

Yhdisteitä voidaan myös käyttää raevalmisteina, jotka ovat erityisen hyödyllisiä maahan käyttämistä varten. Raevalmisteet sisältävät yleensä noin 0,5 - noin 10 paino-% yhdistettä dispergoituna inerttiin kantaja-aineeseen, joka koostuu kokonaan tai suureksi osaksi savesta tai samankaltaisesta halvasta aineesta. Sellaiset valmisteet valmistetaan yleensä liuottamalla yhdiste sopivaan liuottimeen ja lisäämällä se rakeiseen kantaja-aineeseen, joka on ennalta muodostettu sopivan hiukkaskoon, noin 0,5-3 mm, omaavaksi. Sellaiset valmisteet voidaan myös aikaansaada valmistamalla kantaja-aineesta ja yhdisteestä taikina tai tahna murskaamalla ja kuivaamalla halutun raekoon saamiseksi.

Yhdisteitä sisältäviä pölyjä valmistetaan yksinkertaisesti sekoittamalla jauhemuodossa oleva yhdiste perinpohjaisesti sopivaan pölymäiseen maanviljelyksessä käytettyyn kanaja-aineeseen, kuten esimerkiksi kaoliinisaveen, jauhettuun vulkaaniseen kiveen ja vastaaviin. Pölyt voivat sopivasti sisältää noin 1 % - noin 10 % yhdistettä.

Seuraavat tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden seokset ovat tyypillisiä sellaisia valmisteita, jotka ovat käyttökelpoisia tätä keksintöä käytäntöön sovellettaessa.

A. Emulgoituva konsentraatti

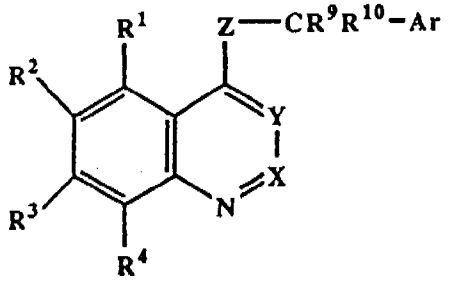
7-kloori-4-[1(2-fluorifenyyli)etoksi]-kinoliini	12,5 %
"EXXON 200" (naftaleeniliuotin)	83,5 %
"TOXIMUL D " (ei-ionisten/anionisten pinta-aktiivisten aineiden yhdistelmä)	3,0 %
"TOXIMUL H" (ei-ionisten/anionisen pinta-aktiivisten aineiden yhdistelmä)	1,0 %

B. Vesisuspensio

7-kloori-4-[1-(2-fluorifenyyli)etoksi]-kinoliini	12,5 %
"MAKON 10" (10 moolia etyleenioksidino-nyylifenoli-pinta-aktiivista ainetta)	1,0 %
"ZEOSYL 200" (piidioksidi)	1,0 %
"AF-100" (piiperustainen vaahdonesto-aine)	0,2 %
"POLYFON H" (lignosulfonaatti-dispergoiva aine)	0,2 %
2 % ksantaanikumiliuos	10,0 %
Vesijohtovesi	75,1 %

Patenttivaatimukset:

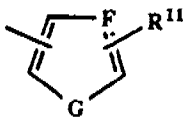
1. Siententuhoamismenetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään kasvin taudinaiheuttajan paikkaan tautia estävä ja kasvitieteellisesti hyväksyttävä määrä kaavan (1) mukaista yhdistettä,



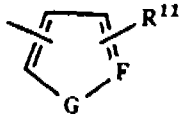
(1)

jossa R^1-R^4 ovat toisistaan riippumatta:
H, halogeeni, I, (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{3-4})-alkyyli, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, NO_2 tai NH_2, jolloin vähintään kaksi symboleista R^{1-4} on H, toinen symboleista X ja Y on N ja toinen on CR^5 tai sekä X että Y ovat CR^5;
R^5 on H, CH_3 tai Cl;
Z on O, NR^6 tai CR^7R^8;
R^6 on H, (C_{1-4})-alkyyli tai (C_{2-4})-asyyli;
R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta H, (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{3-4})-alkyyli tai (C_{1-4})-asyyli tai R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä tyydytetyn tai tyydyttämättömän karbosyklisen renkaan, joka sisältää kolmesta seitsemään hiiliatomia, tai toinen ryhmistä R^7 ja R^8 voi olla yhdistynyt toiseen ryhmistä R^9 ja R^{10} muodostaen kaksoissidoksen;
R^9 ja R^{10} ovat toisistaan riippumatta H, (C_{1-3})-alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, (C_{3-8})-sykloalkyyli, hydroksi, halogeeni, I tai asetyyli tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä tyydytetyn tai tyydyttämättömän karbosyklisen renkaan, joka sisältää kolmesta seitsemään hiiliatomia; ja

Ar on (C_{3-8})-sykloalkyyli,
substituoitu (C_{3-8})-sykloalkyyli,
(C_{3-8})-sykloalkenyyli,
naftyyli,
dihyronaftyyli,
tetrahyrdonaftyyli,
dekahydronaftyyli,
1,3-bentsodioksolyyli,
fluorenyyli,
pyridyyli,
2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-2-yyli,
furyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, I:lla, CF_3:lla, CN:lla, NO_2:lla, (C_{1-4})-alkyylillä, haarautuneella (C_{3-4})-alkyylillä, fenyylillä tai (C_{1-4})-alkoksilla,
tienyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, I:lla, CF_3:lla, CN:lla, NO_2:lla, (C_{1-4})-alkyylillä, haarautuneella (C_{3-4})-alkyylillä, fenyylillä tai (C_{1-4})-alkoksilla;
kaavan (2) tai (2a) mukainen ryhmä:

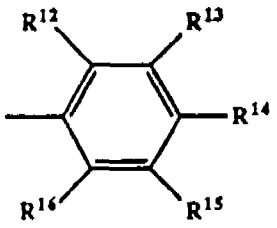


(2)



(2a)

jossa R^{11} on H, halogeeni, I, CF_3, CN, NO_2, (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{3-4})-alkyyli, fenyyli tai (C_{1-4})-alkoksi, F on N tai CH ja G on O, NR^{17} tai CH_2, sillä ehdolla, että F tai G on NR^{17}, jossa R^{17} on H, (C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-asyyli, fenyylisulfonyyli tai substituoitu fenyylisulfonyyli;
kaavan (3) mukainen ryhmä:



(3)

jossa R^{12}-R^{16} ovat toisistaan riippumatta H, halogeeni, I, (C_{1-10})-alkyyli, haarautunut (C_{3-6})-alkyyli, halogeeni (C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, NO_2, NH_2, asetoksi, OH, CN tai $SiR^{17}R^{18}R^{19}$ tai $OSiR^{17}R^{18}R^{19}$, jossa R^{17}, R^{18} ja R^{19} ovat toisistaan riippumatta (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{1-4})-alkyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli, sillä ehdolla, että ellei jokainen symboleista R^{12}-R^{16} ole F, CH_3 tai H, silloin vähintään kaksi symboleista R^{12}-R^{16} on H; tai

kaavan (1) mukaisen yhdisteen happoadditiosuolaa tai kaavan (1) mukaisen yhdisteen, jossa Y on CR^5 N-oksidia; sillä ehdolla että

jos R^1-R^4 ovat kaikki H, X on CR^5, Y on N ja Z on NR^6, silloin Ar on naftyyli tai kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa yksi symboleista R^{12}-R^{16} on fenyyli, substituoitu fenyyli, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli tai halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi.

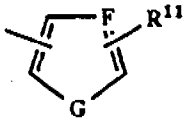
2. Sienimyrkky-yhdistelmä, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään 1 paino-% patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaista kaavan (1) omaavaa yhdistettä yhdistettynä toisen sienimyrkyn kanssa.

3. Sienimyrkkyvalmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaista kaavan (1) omaavaa yhdistettä yhdistettynä kasvitieteellisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

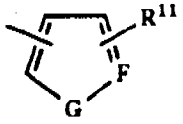
4. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukainen kaavan (1) omaava yhdiste, edellyttäen että
(1) jos X ja Y ovat CR^5 ja NR^6, silloin R^4 on Cl tai F tai Ar on kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa yksi ryhmistä R^{12}-R^{16} on substituoitu fenyyli, fenoksi, substituoitufenoksi, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli tai halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi,
(2) jos R^1-R^4 ovat kaikki H, X on CR^5, Y on N ja Z on NR^6, silloin Ar on naftyyli tai kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa yksi ryhmistä R^{12}-R^{16} on fenyyli, substituoitu fenyyli, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli tai halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi.

5. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukainen kaavan (1) omaava yhdiste, jossa
R^1-R^4 ovat toisistaan riippumatta:
H, halogeeni, I, (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{3-4})-alkyyli, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, NO_2 tai NH2, jolloin vähintään kaksi ryhmistä R^1-R^4 ovat H,
toinen symboleista X ja Y on N ja toinen on CR^5 tai sekä X että Y ovat CR5,
R^5 on H, CH_3 tai Cl;
Z on O, NR^6 tai CR^7R^8;
R^6 on H, (C_{1-4})-alkyyli tai asetyyli;
R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta H, (C_{1-4})-alkyyli tai (C_{1-4})-asyyli tai R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä tyydytetyn tai tyydyttämättömän karbosyklisen renkaan, joka sisältää kolmesta seitsemään hiiliatomia;
R^9 ja R^{10} ovat toisistaan riippumatta H, (C_{1-3})-alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, (C_{3-8})-sykloalkyyli, hydroksi, halogeeni, I tai asetyyli tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä tyydytetyn tai tyydyttämättömän karbosyklisen renkaan, joka sisältää kolmesta seitsemään hiiliatomia; ja
Ar on sykloheksyyli (heksahydrofenyyli),
sykloheksenyyli (tetrahydrofenyyli),

naftyyli,
dihydronaftyyli,
tetrahydronaftyyli,
dekahydronaftyyli,
1,3-bentsodioksolyyli,
fluorenyyli,
pyridyyli,
furyyli, joka on mahdollisesti subvstituoitu halogeenilla, I:lla, CF_3:lla, CN:lla, NO_2:lla, (C_{1-4})-alkyylillä, haarautuneella (C_{3-4})-alkyylillä, fenyylillä tai (C_{1-4})-alkoksilla,
tienyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, I:lla, CF_3:lla, CN:lla, (C_{1-4})-alkyylillä, haarautuneella (C_{3-4})-alkyylillä, fenyylillä tai (C_{1-4})-alkoksilla,
kaavan (2) tai (2a) mukainen ryhmä

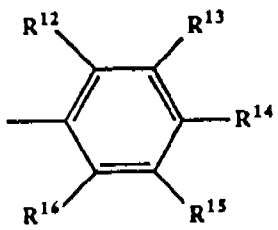


(2)



(2a)

jossa R^{11} on H, halogeeni, I, CF_3, CN, NO_2, (C_{1-4})-alkyyli, haarautunut (C_{3-4})-alkyyli, fenyyli tai (C_{1-4})-alkoksi, F on N tai CH ja G on O, NR^{17} tai CH_2, sillä ehdolla, että F on N tai G on NR^{17}, jossa R^{17} on H, (C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-asyyli, fenyylisulfonyyli tai substituoitu fenyylisulfonyyli; tai
kaavan (3) mukainen ryhmä



(3)

jossa R^{12}-R^{16} ovat toisistaan riippumatta H, halogeeni, I, (C_{1-10})- alkyyli, haarautunut (C_{3-6})-alkyyli, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli, (C_{1-4})-alkoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi, fenoksi, substituoitu fenoksi, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylitio tai substituoitu fenyylitio, NO_2, OH tai CN, sillä ehdolla, että ellei jokainen ryhmistä R^{12}-R^{16} ole F, CH_3 tai H, silloin vähintään kaksi ryhmistä R^{12}-R^{16} ovat H;

tai kaavan (1) mukaisen yhdisteen happoadditiosuola tai kaavan (1) mukaisen yhdisteen N-oksidi, jossa Y on CR^5; sillä ehdolla, että

(1) jos X ja Y ovat CR^5 ja Z on NR^6, silloin R^4 on Cl tai F, tai Ar on kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa yksi ryhmistä R^{12}-R^{16} on substituoitu fenyyli, fenoksi, substituoitu fenoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli tai halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi,

(2) jos R^1-R^4 ovat kaikki H, X on CR^5, Y on N ja Z on NR^6, silloin Ar on naftyyli tai kaavan (3) mukainen ryhmä, jossa yksi ryhmistä R^{12}-R^{16} on fenyyli, substituoitu fenyyli, fenoksi, substituoitu fenoksi, halogeeni-(C_{1-4})-alkyyli tai halogeeni-(C_{1-4})-alkoksi.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X ja Y ovat CR^5.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on CR^5 ja Y on N.

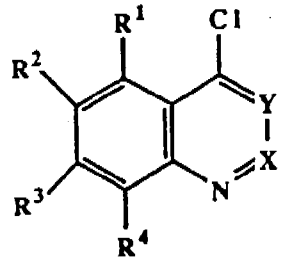
8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on NR^6.

9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on O.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on Cl.

11. Menetelmä patenttivaatimuksessa 4 määritellyn mukaisen kaavan (1) omaavan yhdisteen valmistamiseksi,

t u n n e t t u siitä, että
a) kaavan (4) mukainen yhdiste

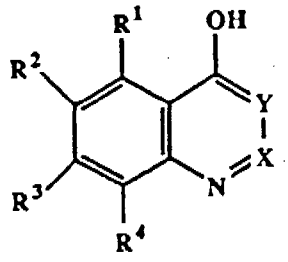


(4)

jossa R^1-R^4, X ja Y ovat kaavan (1) yhteydessä määritellyn mukaisia, kondensoidaan kaavan (5) mukaisen alkoholin kanssa

$$HO\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (5)$$

jossa R^9, R^{10} ja Ar ovat kaavan (1) yhteydessä määritellyn mukaisia, vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on O, tai
b) kaavan (7) mukaisen yhdisteen



(7)

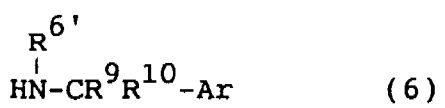
jossa R^1-R^4, X ja Y ovat kaavan (1) yhteydessä määritellyn mukaisia, annetaan reagoida edellä määritellyn mukaisen kaavan (5) omaavan alkoholin kanssa,

$$HO\text{-}CR^9R^{10}\text{-}Ar \qquad (5)$$

aprooottisessa liuottimessa vähintään yhden ekvivalentin kumpaakin yhdisteistä dietyyliatsodikarboksylaatti ja

trifenyylifosfiini läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on O, tai

c) annetaan edellä määritellyn mukaisen kaavan (4) omaavan yhdisteen reagoida kaavan (6) mukaisen amiinin kanssa,

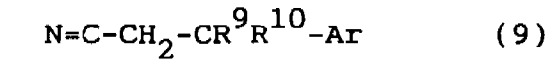


(6)

jossa $R^{6'}$ on H tai (C_{1-4})-alkyyli ja R^9, R^{10} ja Ar ovat kaavan (1) yhteydessä määritellyn mukaisia, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on $NR^{6'}$, tai

d) annetaan kaavan (1) mukaisen yhdisteen, jossa Z on NH, reagoida (C_{2-4})-asyloivan aineen kanssa, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on NR^6, jossa R^6 on (C_{2-4})-asyyli, tai

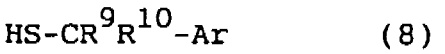
e) annetaan yllä määritellyn mukaisen kaavan (4) omaavan yhdisteen reagoida kaavan (9) mukaisen substituoidun asetonitriilin natriumsuolan kanssa,



(9)

jossa R^9, R^{10} ja Ar ovat edellä määritellyn mukaisia, mitä seuraa hapon katalysoima desyanaatio, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on CR^7R^8; tai

f) edellä määritellyn mukaisen kaavan (4) omaavan yhdisteen annetaan reagoida kaavan (8) mukaisen bentsyylitiolin kanssa,



(8)

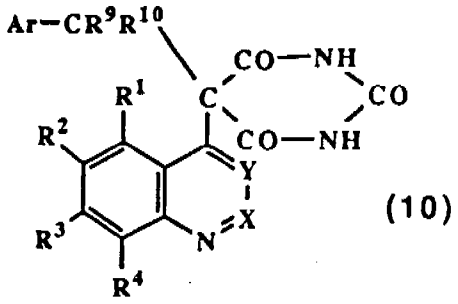
jossa R^9, R^{10} ja Ar ovat kaavan (1) yhteydessä määritellyn mukaisia, vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on S, tai

g) hapetetaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on S, käyttäen tavanomaista menetelmää, kaavan (1) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z on SO, tai

h) hapetetaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on S, käyttäen tavanomaista menetelmää, kaavan (1) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z on SO_2, tai

i) hapetetaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Y on CR^5, käyttäen tavanomaista menetelmää, vastaavaksi N-oksidiksi, tai

j) hydrolysoidaan ja dekarboksyloidaan seuraavan kaavan mukainen yhdiste,



(10)

jolloin saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa Z on CR^9R^{10}.