



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235346

(11)

(82)

(51) Int. Cl.³

A 01 N 43/64

(22) Přihlášeno 11 08 83
(21) (PV 1959 84)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 02 11 82,
(8223459), 14 08 82 (8231309)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 01 87

(72) Autor vynálezu

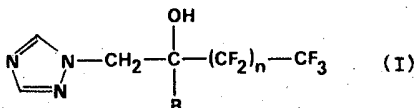
RICHARDSON KENNETH, WHITTLE PETER JOHN, CANTERBURY (Velká Británie)

(73) Majitel patentu

PFIZER CORPORATION, COLON (Panama)
s obchodním sídlem s Bruselu (Belgie)

(54) Fungicidní prostředek k ošetřování rostlin nebo semen a způsob
výroby účinných látek

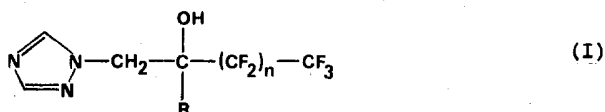
Fungicidní prostředek k ošetřování rostlin nebo semen, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje derivát triazolu obecného vzorce I



ve kterém
R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu a trifluormethylovou skupinu a n má hodnotu 0, 1 nebo 2, nebo jeho zemědělsky upotřebitelnou sůl, spolu se zemědělsky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Vynález se týká nových derivátů triazolu vykazujících antifungální účinnost a použitelných k léčbě houbových infekcí živočichů, včetně lidí, a jako zemědělské fungicidy, jakož i způsobu výroby těchto látek.

V souhlase s tím popisuje vynález způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu a trifluormethylovou skupinu, a

n má hodnotu 0, 1 nebo 2, a jejich farmaceuticky a zemědělsky upotřebitelných solí.

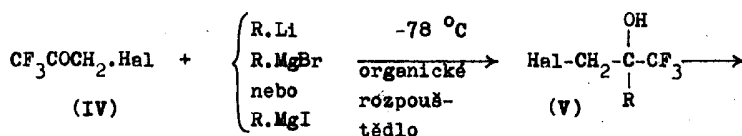
Vynález rovněž zahrnuje fungicidní prostředek pro ochranu rostlin a semen, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její zemědělsky upotřebitelnou sůl, spolu se zemědělsky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Pokud R znamená shora zmíněnou, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, je touto skupinou s výhodou fenylová skupina substituovaná jedním až třemi, ještě výhodněji pak jedním až třemi, ještě výhodněji pak jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a jodu, a trifluormethylovou skupinu. Zbytek R tedy zejména představuje 4-fluorfenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 2-fluorfenylovou skupinu, 2,4-dichlorfenylovou skupinu, 2,4-difluorfenylovou skupinu, 2-fluor-4-chlorfenylovou skupinu, 2,5-difluorfenylovou skupinu, 2,4,6-trifluorfenylovou skupinu nebo 4-brom-2,5-difluorfenylovou skupinu.

Nejvýhodněji představuje R 2,4-dichlorfenylovou nebo 2,4-difluorfenylovou skupinu.

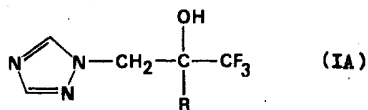
Symbol n má nejvýhodněji hodnotu 0 nebo 1.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0, lze podle vynálezu připravit postupem ve smyslu následujícího reakčního schématu:



1,2,4-triazol, báze (např. K_2CO_3)

teplota do 130°C ,
reakční doba do
24 hodin

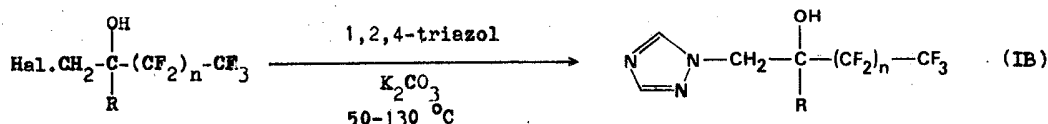


Symbol Hal ve shora uvedeném reakčním schématu znamená chlor nebo brom.

Namísto 1,2,4-triazolu a uhličitanu draselného lze rovněž použít sůl 1,2,4-triazolu s alkalickým kovem, kterou je možno připravit například z natriumhydridu a triazolu.

V souladu s typickým provedením této reakce se postupuje tak, že se halogenketon obecného vzorce IV a lithiový derivát nebo Grignardovo činidlo zhruba 1 hodinu míchají při teplotě -78°C , například v diethyletheru. Intermediární halogenalkanol vzorce V lze popřípadě běžným způsobem izolovat. Tento halogenalkanol se pak spolu s 1,2,4-triazolem zahřívá, například v dimethylformamidu, na teplotu asi 50 až 130°C , v přítomnosti báze, jako uhličitanu draselného, po dobu zhruba do 24 hodin. Produkt obecného vzorce IA lze pak obvyklým způsobem izolovat.

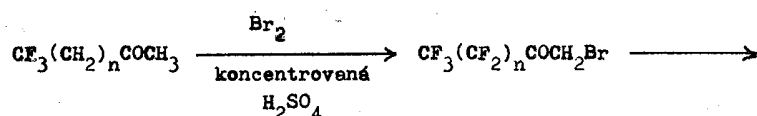
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 1 nebo 2, lze připravit analogickým postupem, jaký byl popsán výše pro přípravu sloučenin obecného vzorce IA, tj. postupem podle následujícího reakčního schématu:



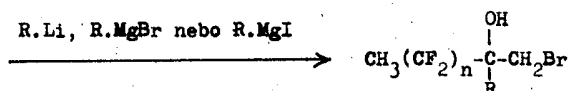
Ve vzorcích uvedených v tomto schématu znamená Hal chlor nebo brom a n má hodnotu 1 nebo 2.

Tato reakce se provádí za obdobných podmínek jako reakce popsané výše, například zahřívem v dimethylformamidu na teplotu asi do 130°C , po dobu přibližně do 24 hodin. I v tomto případě lze produkt izolovat běžným způsobem. Výchozí látky lze připravovat obvyklým způsobem, například postupy podle následujících schémat:

(a)

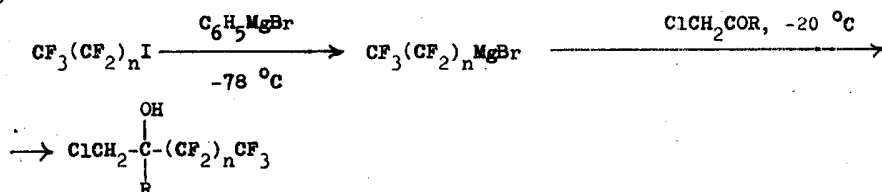


[viz J. Am. Chem. Soc., **78**,
2 268-až 2 270 (1956)]



nebo

(b)



V tomto schématu má n hodnotu 1 nebo 2.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučeniny obecného vzorce I jsou soli připravené se silnými kyselinami tvořícími netoxické adiční soli s kyselinami, jako s kyselinou bromovodíkovou, kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou šťavelovou a kyselinou methansulfonovou.

Tyto soli je možno připravovat běžným způsobem, například smísením roztoků obsahujících ekvimolární množství volné báze a žádané kyseliny. Žádaná sůl se v případě, že je nerozpustná, izoluje filtrací nebo ji lze izolovat odpařením rozpouštědla.

Do rozsahu vynálezu spadájí rovněž soli s alkalickými kovy, které lze připravit obvyklým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli jsou antifungálními činidly, která lze používat k potírání houbových infekcí živočichů, včetně lidí. Tyto látky lze například používat k ošetřování místních houbových infekcí člověka, způsobených mj. druhy *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* nebo *Epidermophyton*, nebo infekcí sliznic způsobených *Candida albicans* (například ústní a vaginální kandidiázy). Popisované sloučeniny lze rovněž používat k léčbě systemických houbových infekcí způsobovaných například *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* nebo *Blastomyces*.

Hodnocení antifungální účinnosti popisovaných sloučenin in vitro lze uskutečnit stanovením minimální inhibiční koncentrace (MIC), což je koncentrace testované sloučeniny ve vhodném prostředí, při níž nedochází k růstu příslušného mikroorganismu. V praxi se postupuje tak, že se série agarových ploten, z nichž každá obsahuje testovanou sloučeninu v příslušné koncentraci, inokuluje standardní kulturou například *Candida albicans*, plotny se 48 hodin inkubují při teplotě 37 °C, načež se na nich vyhodnotí růst houby (resp. absence houby) a zjistí se hodnota MIC. Mezi další mikroorganismy, které je možno při těchto testech použít, náleží například *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton spec.*, *Microsporum spec.*, *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* a *Torulopsis glabrata*.

Hodnocení účinnosti popisovaných sloučenin in vivo je možno uskutečnit tak, že se tyto látky intraperitoneálně nebo intravenózně injektují, nebo orálně podávají v sérii příslušně odstupňovaných dávek myším inokulovaným kmenem *Candida albicans*. Účinnost se projevuje přežitím ošetřené skupiny myší po uhynutí neošetřené skupiny myší při vyhodnocení prováděném po 48 hodinách. Zjišťuje se dávka testované sloučeniny, která poskytuje 50% ochranu proti smrtelnému účinku (PD₅₀).

Při shora popsaném testu byly zjištěny následující hodnoty PD₅₀ (orální podání myším proti *Candida albicans*):

Testovaná látka	PD ₅₀ (mg/kg, orálně)
Produkt z příkladu 1	0,1
2	0,1
3	1,5
4	1,5
5	0,1
6	1,1
7	0,1
8	0,15
9	0,2

Testovaná látka	PD ₅₀ (mg/kg, orálně)
Produkt z příkladu 10	0,2
11	0,1
12	0,2
13	0,4
14	0,1
15	0,2

Výhodnými sloučeninami jsou produkty z příkladů 1 a 6.

Při použití v humánní medicíně je možno antifungálně účinné sloučeniny obecného vzorce I podávat samotné, obecně se však aplikují ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno tyto látky podávat orálně ve formě tablet obsahujících jako nosič například škrob nebo laktózu, nebo ve formě kapslí či globulí, kde jsou obsaženy buď samotné nebo ve směsi s nosnými či pomocnými látkami, nebo ve formě elixírů či suspenzí obsahujících chuťové přísady nebo barviva. Zmíněné sloučeniny lze dále aplikovat parenterálními injekcemi, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. K parenterálnímu podání se sloučeniny podle vynálezu nejlépe používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další látky, například příslušné množství solí nebo glukózy k izotonické úpravě roztoku.

Při orální a parenterální aplikaci v humánní medicíně se denní dávky (jak při orální tak při parenterálním podání) antifungálně účinných sloučenin obecného vzorce I pohybují od 0,1 do 10 mg/kg (možná aplikace v dílčích dávkách). Tablety nebo kapsle s obsahem účinné látky podle vynálezu tedy budou obsahovat od 5 mg do 0,5 g účinné látky k jednorázové, dvynásobné nebo vícenásobné aplikaci denně, tak jak je to v tom kterém případě vhodné. Konkrétní dávku, která bude pro příslušného pacienta nejvhodnější a bude se měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odezvě pacienta na preparát, určí v každém případě ošetřující lékař. Shora uvedené dávkování představuje pouze příklad průměrného případu a mohou se pochopitelně vyskytnout individuální případy, při nichž bude nutno aplikovat vyšší nebo nižší dávky. Všechny tyto případy spadají do rozsahu vynálezu.

Alternativně je možno antifungálně účinné sloučeniny obecného vzorce I aplikovat ve formě čípku nebo pesaru, nebo je lze aplikovat místně ve formě lotionu, roztoku, krému, masti nebo prášku. Tak například je možno tyto účinné látky zapravovat do krému tvořeného vodnou emulzí polyethylenglykolů nebo kapalného parafinu, nebo je lze v koncentraci mezi 1 a 10% zapracovávat do mastového základu sestávajícího z bílého vosku nebo bílého měkkého parafinu, popřípadě spolu s vhodnými stabilizátory a ochrannými látkami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli vykazují rovněž účinnost proti široké paletě fytopatogenních hub, včetně například různých rzí, padlí a plísní, a lze je tedy používat k ošetřování rostlin a semen k prevenci nebo léčbě těchto chorob.

Účinnost popisovaných sloučenin proti fytopatogenním houbám in vitro je možno zjišťovat měřením jejich minimálních inhibičních koncentrací stejným způsobem jaký byl popsán výše pouze s tím rozdílem, že se plotny před vyhodnocováním růstu (resp. absence) houby inkubují 48 hodin nebo déle při teplotě 30 °C.

Mezi mikroorganismy použitelné při těchto testech náleží *Cochliobolus carbonum*, *Pyricularia oryzae*, *Glomerella cingulata*, *Penicillium digitatum*, *Botrytis cinerea* a *Rhizoctonia solani*.

V následující části jsou uvedeny výsledky testů účinnosti proti fytopatogenním houbám, prováděných shora popsaným způsobem. Tyto výsledky jsou udávány v hodnotách minimálních inhibičních koncentrací (MIC) v $\mu\text{g/ml}$.

Pokusné houby se označují velkými písmeny a následujícími významy:

- A = *Glomerella cingulata*
- B = *Helminthosporium carbonum*
- C = *Penicillium digitatum*
- D = *Botrytis cinerea*
- E = *Pyricularia oryzae*

Znaménko "-" označuje, že v daném případě nebyl test proveden.

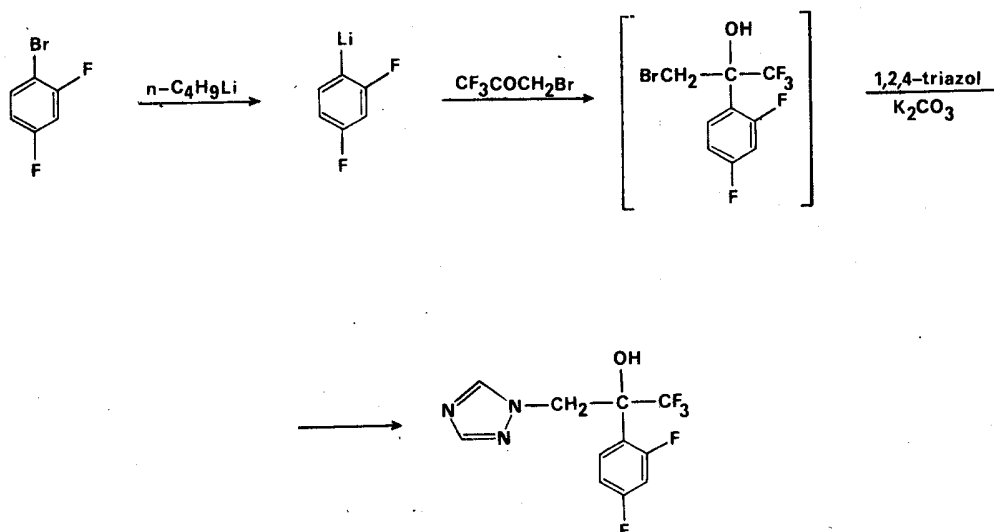
Testovaná látko (produkt z příkladu č.)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) proti				
	A	B	C	D	E
1	0,8	3	0,8	0,8	6
2	50	100	0,8	1,6	3
4	50	25	3	-	6
6	50	0,8	3	-	0,8
8	50	1,6	0,8	0,8	0,8
10	50	100	0,8	0,8	1,6
12	25	1,6	0,8	-	1,6
13	100	6	3	-	6
14	-	1,6	0,8	-	3

Při aplikaci v zemědělství a zahradnictví se sloučeniny podle vynálezu a jejich zemědělsky upotřebitelné soli s výhodou používají ve formě prostředků vyráběných s ohledem na příslušné použití a požadovaný účel. Tak je možno tyto sloučeniny aplikovat ve formě popraší nebo granulátů, mořidel osiva, vodných roztoků, disperzí či emulzí, prostředků k namáčení, postřiků, aerosolů nebo dýmotvorných preparátů. Tyto prostředky lze rovněž dodávat ve formě dispergovatelných prášků, granulí nebo zrnků, popřípadě koncentrátů, určených před použitím k ředění. Takovéto prostředky mohou obsahovat běžné nosiče, ředidla nebo pomocné látky, jak je známo a běžně používáno v zemědělství a zahradnictví, a vyrábějí se obvyklým způsobem. Popisované prostředky mohou rovněž obsahovat další účinné látky, například sloučeniny vykazující herbicidní nebo insekticidní účinnost, nebo další fungicidy. Sloučeniny a prostředky podle vynálezu je možno aplikovat řadou způsobů, například přímo na listy rostlin, stonky, větve, semena nebo kořeny rostlin, nebo do půdy či jiného růstového prostředí a lze je používat nejen k léčbě choroby, ale rovněž profylakticky k ochraně rostlin nebo jejich semen před napadením chorobou.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Příprava 2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3,3,3-trifluorpropan-2-olu



K 6 ml diethyletheru se přidá 9,6 ml 1,55 M hexanového roztoku n -butyllithia (14,9 mmol), výsledný roztok se ochladí na -78°C , během 15 minut se k němu přikape roztok 3,03 g (15,7 mmol) 2,4-difluorbrombenzenu ve 100 ml diethyletheru a směs se ještě 15 minut míchá při teplotě -78°C , načež se k ní během 15 minut přikape roztok 2,4 g (12,6 mmol) 1-brom-3,3,3-trifluorpropan-2-enu ve 100 ml diethyletheru. Výsledná směs se ještě dalších 30 minut míchá při teplotě -78°C , pak se k ní přidá nejprve roztok 2 ml ledové kyseliny octové v 5 ml diethyletheru a pak 15 ml vody. Směs se nechá ohřát na 0°C , vodná vrstva se oddělí a promyje se dvakrát vždy 30 ml diethyletheru. Spojené diethyletherové extrakty se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a olejovitý zbytek se rozpustí ve 40 ml dimethylformamidu. K tomuto roztoku se přidá 2,5 g (36,2 mmol) 1,2,4-triazolu a 10 g (72,5 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného, směs se za míchání 18 hodin zahřívá na 70°C , pak se ochladí, vylije se do 150 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí 100 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (230 až 400 mesh) za použití směsi ethylacetátu a hexanu (60:40 objemově) jako elučního činidla. Po následujícím jednom překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 1,7 g (47 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 110 až 111°C .

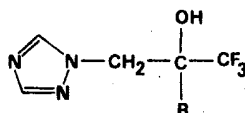
Analýza: pro $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$

vypočteno 45,05 % C, 2,75 % H, 14,33 % N;

nalezeno 45,16 % C, 2,73 % H, 14,56 % N.

Příklady 2 až 7

Sloučeniny z následujících příkladů 2 až 7 se připraví analogickými metodami jako v předcházejících příkladech za použití vždy příslušného aryllithia (příklady 2, 3, 5 a 6) nebo Grignardova činidla (příklady 4 a 7). V příkladech 4 a 6 se ve finálním reakčním stupni používá namísto dimethylformamidu tetrahydrofuran.



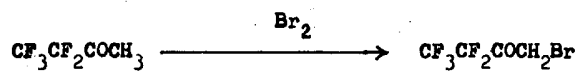
Příklad číslo	R	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)	Analýza (%) - nalezeno (vypočteno)		
				C	H	N
2		67	148-150	35,90 (35,51)	1,93 1,90	11,42 11,29)
3		21	94-96	44,36 (44,32)	2,76 2,79	13,13 12,92)
4		23	134-136	47,78 (48,00)	3,20 3,30	15,49 15,27)
5		10	89-91	42,77 (42,46)	2,27 2,27	13,88 13,50)
6		(x) 50	144-147	37,19 (37,02)	3,04 3,11	10,67 10,79)
7		0,4	95	43,4 (42,7	2,7 2,6	13,0 13,6)

Legenda:

x) jako methansulfonát

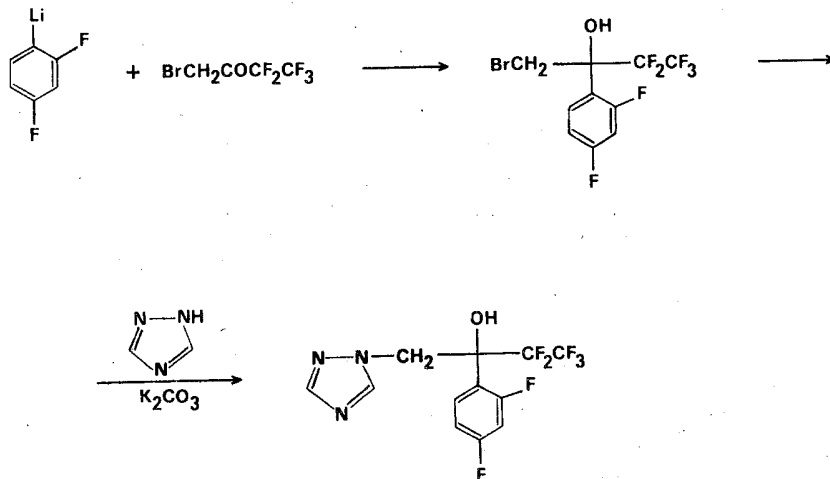
Příklad 8

(A) Příprava 1-brom-3,3,4,4,4-pentafluorbutanonu



3,9 g (0,02407 mol) methyl-pentafluorethylketonu [J. Am. Chem. Soc. 78, 2 268 - 2 270 (1956)] se při teplotě místnosti pod zpětným chladičem chlazeným pevným oxidem uhličitým rozmíchá v 10 ml koncentrované kyseliny sírové, načež se za intenzivního míchání během 2 hodin pomalu přidá 1,92 g (0,012035 mol) bromu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 50 °C a výsledný jantarově zbarvený roztok se podrobí destilaci za atmosférického tlaku. Získá se jedna hlavní frakce o hmotnosti 4,41 g (76 %), vreoucí při 94 až 97 °C. Hmotnostní spektrum potvrzuje uvedenou strukturu, protože vykazuje přítomnost dvou molekulárních iontů při 240 a 242, odpovídajících $C_4H_2BrF_5O$ (dva izotopy Br).

(B) Příprava 2-(2,4-difluorfenyl)-3,3,4,4,4-pentafluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu



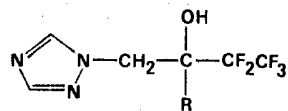
3,32 ml 1,5 M hexanového roztoku n-butyllithia (0,00498 mol) v 5 ml diethyletheru se za míchání ochladí na -78 °C a během 15 minut se pomalu přidá roztok 1,0 g (0,00519 mol) 2,4-difluorbrombenzenu v 8 ml etheru. Reakční směs se 15 minut chladí na -78 °C, načež se k ní při -78 °C během 15 minut přidá 1,0 g (0,00415 mol) 1-brom-3,3,4,4,4-pentafluorbutanu v 6 ml etheru. Směs se 30 minut míchá při teplotě -78 °C, pak se k ní přidá nejprve 0,7 g kyseliny octové v 5 ml etheru a potom 8 ml vody. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, etherická vrstva se oddělí a vodná vrstva se promyje dvakrát vždy 15 ml etheru. Spojené etherické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek, k němuž se přidá 0,86 g (0,01245 mol) 1,2,4-triazolu, 5,73 g (0,0415 mol) bezvodého uhličitanu draselného a 15 ml bezvodého dimethylformamidu. Reakční směs se 3 1/2 hodiny zahřívá za míchání na 80 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a vylije se do 150 ml vody. Vodná směs se extrahuje třikrát vždy 60 ml methylenchloridu, spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na hnědý olejovitý zbytek, který se rychle chromatografuje na silikagelu (230 až 400 mesh). Elucí směsí ethylacetátu a hexanu (60:40 objemově) se získá 400 mg (28 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky tající po krystalizaci z cyklohexanu při 95 až 96 °C.

Analýza: pro $C_{12}H_8F_7N_3O$

vypočteno 42,0 % C, 2,3 % H, 12,2 % N;
nalezeno 41,8 % C, 2,3 % H, 12,0 % N.

Příklady 9 až 13

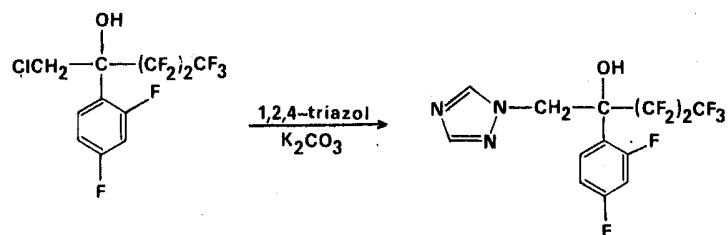
Analogickým způsobem jako předcházejícím příkladu se z příslušných výchozích látek připraví následující sloučeniny:



Příklad číslo	R	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)	Analýza (%) - nalezeno (vypočteno)		
				C	H	N
9		7	109-110	38,39	2,12	11,12
				(38,32	2,14	11,17)
10		19,4	168-170	34,32	1,67	9,58
				(34,14	1,67	9,95)
11		14	108-110	41,98	2,42	11,16
				(41,61	2,42	11,20)
12		13	95-97	44,3	2,7	12,7
				(44,3	2,8	12,9)
13		5,9	95-97	44,6	2,8	13,3
				(44,3	2,8	12,9)

Příklad 14

Příprava 2-(2,4-difluorfenyl)-3,3,4,4,5,5,5-heptafluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentan-2-olu



K roztoku 5 g (0,017 mol) heptafluorpropyljodidu ve 20 ml etheru, ochlazenému na -78°C , se přikape 5,6 ml 3 M etherického roztoku fenylmagnesiumbromidu (0,017 mol) takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila -50°C . Po přidání všeho fenylmagnesiumbromidu se směs 0,5 hodiny míchá při -50°C a pak se znovu ochladí na -78°C a přikape se k ní roztok 3,6 g (0,019 mol) 2-chlor-2',4'-difluoracetofenonu ve 20 ml etheru takovou rychlostí, aby teplota směsi nepřestoupila -50°C . Po skončeném přidávání se reakční směs nechá ohřát na -20°C , při této teplotě se 2 hodiny míchá, načež se k ní přidá nejprve roztok 3 ml ledevé kyseliny octové v 5 ml etheru a pak 15 ml vody, a výsledná směs se nechá ohřát zhruba na 5°C . Vodná fáze se oddělí, extrahuje se dvakrát vždy 50 ml etheru, spojené etherické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 6,7 g světležlutého olejovitého materiálu, který se přidá k směsi 5,87 g (0,085 mol) 1,2,4-triazolu a 17,5 g (0,127 mol) bezvodého uhlíčitanu draselného v 60 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě 80°C , pak se ochladí, dimethylformamid se odpaří a odparek se roztřepe mezi 200 ml vody a 150 ml ethylacetátu. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se třikrát vždy 150 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se postupně promyjí vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se rychle chromatografuje na silikagelu (230 až 400 mesh) za použití směsi hexanu, isopropylalkoholu a hydroxidu amonného (hustota 0,88) v objemovém poměru 80:20:1,5 jako elučního činidla. Po následujícím jediném překrystalování ze směsi hexanu a dichlormethanu se získá 1,51 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 128°C . Výtěžek činí 23 %.

Analýza: pro $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_9\text{N}_3\text{O}$

vypočteno 39,7 % C, 2,1 % H, 10,7 % N;

nalezeno 39,8 % C, 2,0 % H, 10,6 % N.

Příklad 15

Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se z příslušného výchozího materiálu připraví ve výtěžku 7 % 2-(4-fluorfenyl)-3,3,4,4,5,5,5-heptafluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentan-2-ol o teplotě tání 126 až 127°C .

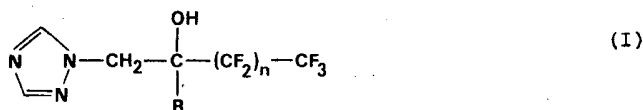
Analýza: pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_8\text{N}_3\text{O}$

vypočteno 41,6 % C, 2,4 % H, 11,2 % N;

nalezeno 41,9 % C, 2,4 % H, 11,3 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Fungicidní prostředek k ošetřování rostlin nebo semen, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje derivát triazolu obecného vzorce I

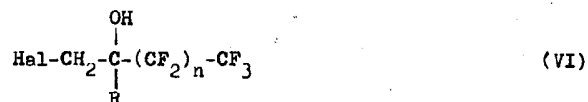


ve kterém

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu a tri-fluormethylovou skupinu a

n má hodnotu 0, 1 nebo 2, nebo jeho zemědělsky upotřebitelnou sůl, spolu se zemědělsky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

2. Způsob výroby derivátů triazolu obecného vzorce I podle bodu 1 a jejich solí, vyznačující se tím, že se 1,2,4-triazol nebo jeho sůl s alkalickým kovem nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI



kde

R a n mají shora uvedený význam a

Hal představuje chlor nebo brom, načež se popřípadě výsledný produkt obecného vzorce I běžným způsobem převede na svoji sůl.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí buď za použití 1,2,4-triazolu v přítomnosti báze nebo za použití sedné soli 1,2,4-triazolu.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako báze použije uhličitán draselný.

5. Způsob podle některého z bodů 2 až 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená 4-fluorfenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 2-fluorfenylovou skupinu, 2,4-dichlorfenylovou skupinu, 2,4-difluorfenylovou skupinu, 2-fluor-4-chlorfenylovou skupinu, 2,5-difluorfenylovou skupinu, 2,4,6-trifluorfenylovou skupinu nebo 4-brom-2,5-difluorfenylovou skupinu a n má hodnotu 0, 1 nebo 2.

6. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0 a R má význam jako v bodu 1.