



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8400529

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 Nieuwe azoolverbindingen.
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D 249/08, C07D 233/64, A61K 31/41, A01N 43/50, A01N 43/64.
- ⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8400529.
- ②2 Ingediend 20 februari 1984.
- ③2 Voorrang vanaf 4 maart 1983.
- ③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 1196/83 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 oktober 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe azoolverbindingen.

De uitvinding heeft betrekking op α, α -
5 digesubstitueerde-1H-azool-1-ethanolen, meer in het bijzonder
op α -aryl- of aralkyl- α -(cycloalkyl-alkyl)-1H-azool-1-etha-
nolen.

De Britse octrooiaanvraag 2.064.520A be-
schrijft α -fenyl- α -(C₃₋₈ cycloalkyl-C₁₋₃ alkyl)-1H-1,2,4-
10 triazool-1-ethanolen met fungicide werking. Volgens deze
aanvraag is cycloalkyl-alkyl bij voorkeur C₃₋₆ cycloalkyl-
methyl, waarbij met name voorbeelden worden gegeven met α -
cyclohexylmethyl en α -cyclopentylmethyl.

Er werd nu gevonden, dat α -aryl- of aral-
15 kyl- α -(cycloalkyl-alkyl)-1H-azool-1-ethanolen, waarin de
alkylrest, die de cycloalkylgroep aan de ethanolgroep verbindt,
aan het koolstofatoom naast de C(OH)groep gesubstitueerd of
vertakt is, verrassend gunstige fungicide en farmakologische
eigenschappen hebben, vooral wanneer zijn cycloalkyl cyclo-
20 propyl is.

De uitvinding geeft nieuwe α -[aryl(alky-
leen)_m]- α -[CR₁R₂-(CHR₃)_n-R₄]-1H-1,2,4-triazool- en -1H-
imidazool-1-ethanolen, waarin

R₁ C₁₋₅ alkyl, die al of niet met halogeen,
25 C₁₋₅ alkoxy, fenyl-C₁₋₃ alkoxy, fenoxo,
C₁₋₅ alkylthio, fenyl-C₁₋₃ alkylthio of
fenylthio gesubstitueerd is, waarbij
eventuele fenylgroepen met C₁₋₅ alkyl,
halogeen, halogeen-C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅
30 alkoxy of halogeen-C₁₋₅ alkoxy gesubsti-
tueerd kunnen zijn, voorstelt, of
C₂₋₅ alkenyl of C₂₋₅ alkynyl, die al of
niet met halogeen gesubstitueerd is,
voorstelt, of
35 cycloalkyl, die al of niet met C₁₋₅ alkyl

8400529

gesubstitueerd is, voorstelt, of
fenyl, die al of niet met halogeen en/of
 C_{1-5} alkyl gesubstitueerd is,
5 R_2 en R_3 , onafhankelijk van elkaar, H of
een der betekenissen van R_1 voorstellen,
waarbij R_1 en R_2 samen een C_{3-7} cyclo-
alkylgroep kunnen vormen,

m 0 of 1 is,

n 0, 1 of 2 is, en

10 R_4 C_{3-7} cycloalkyl, die al of niet met C_{1-5}
alkyl gesubstitueerd is, voorstelt,
en ethers en esters van deze ethanolen
(hierna verbindingen van de uitvinding) en
heeft ook betrekking op hun gebruik.

15 Het arylgedeelte in de α - $\overline{[}$ aryl(alkyleen) $\overline{]}_m$
rest van de verbindingen van de uitvinding kan goed een aroma-
tische koolwaterstof zijn (bijvoorbeeld naftyl, bij voorkeur
fenyl), die al of niet gesubstitueerd is, of een heteroaroma-
tische ring, die gebonden is via een van zijn ringkoolstof-
20 atomen (bijvoorbeeld een 5- of 6-ledige ring met 1 of 2 hetero-
atomen in de vorm van O, N of S, bij voorkeur furyl, thienyl
of pyridyl), die al of niet gesubstitueerd is.

Voorbeelden van geschikte α - $\overline{[}$ aryl(alky-
leen) $\overline{]}_m$ -groepen, zijn fenyl, benzyl en α - C_{1-5} alkylbenzyl,
25 die ongesubstitueerd zijn of aan de fenylrest mono- of veel-
voudig gesubstitueerd zijn met NO_2 en/of met C_{1-5} alkyl, C_{2-5}
alkenyl, C_{2-5} alkynyl of C_{1-5} alkoxy, die ongesubstitueerd
of gehalogeneerd zijn, en/of met fenyl of fenoxyl, die al of
niet gesubstitueerd zijn. Andere voorbeelden van geschikte α -
30 arylgroepen zijn de heteroaromatische 3-pyridylgroep en 2-
thienyl en 2-furyl, die ongesubstitueerd zijn of monogesub-
stitueerd zijn met halogeen of lagere alkyl (bijvoorbeeld 5-
Cl-2-thienyl en 5-t-butyl-2-furyl).

De α - $\overline{[}$ aryl(alkyleen) $\overline{]}_m$ -groep is bij
35 voorkeur fenyl, benzyl en α - C_{1-5} alkylbenzyl, die aan de

fenylrest gesubstitueerd is met R_5 , R_6 en R_7 , waarbij

R_5 en R_6 , onafhankelijk van elkaar, H, halogeen of C_{1-5} alkyl, C_{2-5} alkenyl, C_{2-5} alkynyl of C_{1-5} alkoxy, die ongesubstitueerd of gehalogeneerd zijn, fenyl of fenoxo, al of niet gesubstitueerd, of NO_2 voorstellen en

R_7 H, C_{1-5} alkyl of halogeen is.

Elke C_{1-5} alkylrest (substituent of deel daarvan) van de verbindingen van de uitvinding bevat bij voorkeur 1 tot 4, liever 1 of 2 en liefst 1 koolstofatoom.

Een cycloalkylgroep in de verbindingen van de uitvinding is bij voorkeur 3- tot 5-ledig, in het bijzonder 3-ledig.

Een halogeen in de verbindingen van de uitvinding is F, Cl, Br of I.

Voorkeursvoorbeelden van C_{2-5} alkenyl- en C_{2-5} alkynylgroepen voor R_1 zijn $CH_2-CH=CH_2$ en $CH_2-C\equiv CH$ en geschikte voorbeelden van halogeenderivaten daarvan zijn in het bijzonder monohalogeengroepen, zoals $CH_2-C\equiv CCl$ en $CH_2-C\equiv CBr$.

C_{2-5} alkenyl- en C_{2-5} alkynylgroepen, die voor R_5 en R_6 de voorkeur verdienen, zijn $CH=CH_2$ en $C\equiv CH$ en geschikte voorbeelden van halogeenderivaten daarvan zijn met name monohalogeenderivaten daarvan, zoals $CCl=CH_2$.

Voorbeelden van gunstige fenylsubstituenten R_5 en R_6 zijn CH_3 , Cl, Br, I, CH_3O , C_6H_5 , CF_3O en C_2H_5 , vooral CH_3 , C_6H_5 en in het bijzonder Cl. In het algemeen bevinden de fenylsubstituenten zich bij voorkeur in 2,4-positie (bijvoorbeeld 2,4-di-Cl), liefst in 4-positie (monosubstitutie).

R_7 is bij voorkeur H.

n is bij voorkeur 0 of 1.

Wanneer de hydroxylgroep van de verbindingen van de uitvinding veretherd is, zijn dergelijke ethers bijvoorbeeld C_{1-5} alkyl-, C_{3-5} alkenyl-, C_{3-5} alkynyl- of aralkylethers, zoals methyl-, allyl-, propargyl- of benzyl-

8400520

ethers en wanneer een dergelijke hydroxylgroep veresterd is, zijn de esters bijvoorbeeld esters van alifatische carbonzuren, zoals het acetaat.

5 De verbindingen van de uitvinding bevatten een of meer chiraalcentra. Dergelijke verbindingen worden in het algemeen verkregen in de vorm van racemische, diastereomere en/of cis/transmengsels. Dergelijke mengsels kunnen echter, desgewenst, hetzij volledig, hetzij gedeeltelijk worden
10 gescheiden in de individuele verbindingen of gewenste isomeermengsels, volgens in de techniek bekende methoden.

Een voorkeursgroep verbindingen van de uitvinding heeft de formule 1, waarin

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, m$ en n bovengenoemde betekenis hebben,

15 R_8 H of C_{1-5} alkyl is en

Y CH of N is

en ethers en esters daarvan.

De verbindingen van de uitvinding kunnen voorkomen in vrije basevorm, in zoutvorm, als zuuradditiezout
20 met een organisch of anorganisch zout, zoals hydrochloride, of als alkoholaat, bijvoorbeeld als Na-ethanolaat en in metaalcomplexvorm, bijvoorbeeld met een metaal uit de groepen Ib, IIa, IIb, VIb, VIIb en VIII van het Periodiek Systeem, zoals koper en zink en met anionen, zoals chloride, sulfaat en nitraat.
25

De verbindingen van de uitvinding worden bereid door reactie van een verbinding met de formule 2, waarin

30 M H, een metaal of een trialkylsilylgroep is en

Y bovengenoemde betekenis heeft,

met een 2-[aryl(alkyleen)]_m-2-[CR₁R₂-(CHR₃)_nR₄]-oxiran-
verbinding, waarin R_1, R_2, R_3, R_4, m en n bovengenoemde betekenis hebben, of met een reactief functioneel derivaat daarvan,
35 desgewenst gevolgd door verethering of verestering van de aldus

8400529

verkregen ethanolverbinding.

Dienovereenkomstig worden de verbindingen met de formule 1 verkregen door reactie van een verbinding met de formule 2 met een verbinding met de formule 3, waarin
5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, m$ en n bovengenoemde betekenis hebben of een functioneel derivaat daarvan, desgewenst gevolgd door verethering of verestering van de aldus verkregen ethanolverbinding.

De werkwijze van de uitvinding kan worden
10 uitgevoerd onder analoge omstandigheden als bekend zijn voor de bereiding van azool-1-ethanolen door reactie van een azool met een oxiran.

Wanneer M in de formule 2 H is, kan de reactie met de oxiranverbinding goed worden uitgevoerd in
15 aanwezigheid van een base.

Als M in de formule 2 een metaal is, is dit bij voorkeur een alkalimetaal, bijvoorbeeld Na .

Als M in de formule 2 trialkylsilyl is, bijvoorbeeld trimethylsilyl, kan men de reactie handzaam uit-
20 voeren in aanwezigheid van een base, zoals NaH .

De werkwijze van de uitvinding wordt handzaam uitgevoerd in een oplosmiddel, dat onder de reactieomstandigheden inert is, bijvoorbeeld in dimethylformamide. Een geschikte reaktietemperatuur ligt tussen kamertemperatuur en
25 terugvloei temperatuur van het reaktiemengsel en als M in de formule 2 trialkylsilyl is, ligt de temperatuur handzaam hoger dan kamertemperatuur, bijvoorbeeld tussen 70 en $90^\circ C$.

De in verband met de bovengenoemde 2- \bar{I} -aryl-
(alkyleen) \bar{m} - $\bar{7}$ -2- \bar{I} - $\bar{C}R_1R_2$ -(CHR_3) \bar{n} - $\bar{4}$ - $\bar{7}$ -oxiranen, zoals de ver-
30 bindingen met de formule 3, gebruikte uitdrukking "reaktief functioneel derivaat" heeft betrekking op elk oxiranderivaat, dat door reactie met een azool met de formule 2, leidt tot een ethanolverbinding van de uitvinding. Een aantal voorbeelden van dergelijke reaktieve derivaten is bekend en een ge-
35 schikt voorbeeld daarvan zijn de overeenkomstige halogeen-

8400529

hydrinen (waarin het halogeen bijvoorbeeld Cl of Br is).

De omstandigheden, waaronder men de ver-
bindingen met de formule 2 kan laten reageren met de reaktie-
ve funktionele derivaten van de boven gedefinieerde 2- $\overline{\text{aryl}}$ -
5 (alkyleen) $\overline{\text{m}}$ -2- $\overline{\text{CR}}_1\text{R}_2$ -(CHR₃) $\overline{\text{n}}$ R₄- $\overline{\text{oxiranen}}$ zijn ook op
zichzelf bekend. De reactie van een verbinding met de formule
2 met een halogeenhydrinederivaat van een verbinding met de
formule 3 kan worden uitgevoerd onder de omstandigheden, die
voor de reactie met de oxiranverbindingen beschreven zijn,
10 maar handzaam in aanwezigheid van een extra equivalent van
een base.

Ester- en etherderivaten van de ethanol-
verbindingen van de uitvinding kunnen, uitgaande van de over-
eenkomstige ethanolen volgens de bekende veresterings- of
15 veretheringswijzen worden verkregen.

De verbindingen van de uitvinding worden
verkregen in vrije basevorm of in zout (zuuradditiezout of
alkoholaat)- of metaalcomplexvorm. De zouten of metaalcom-
plexen kunnen op gebruikelijke wijze uit de overeenkomstige
20 vrije vorm en vice versa worden verkregen.

De verbindingen van de uitvinding kunnen
uit het reaktiemengsel gewonnen en gezuiverd worden op op
zichzelf bekende wijzen.

Voor zover de bereiding van de uitgangs-
25 stoffen niet wordt beschreven zijn deze bekend of kunnen de
uitgangsstoffen volgens, respektievelijk in analogie met,
hier beschreven werkwijzen of bekende werkwijzen worden ver-
kregen.

De verbindingen van de uitvinding hebben
30 belangwekkende biologische, in het bijzonder antimycotische
eigenschappen en zijn dan ook geïndiceerd als geschikt voor
gebruik als geneesmiddel bij de behandeling van fungusziekten
bij mensen en andere dieren. De antimycotische werking kan
het beste worden vastgesteld door proeven in vitro, bijvoor-
35 beeld bij de reeks-verdunningsproef in vitro op verschillende

8400529

families en species van mycetes, zoals gisten, schimmels en dermatofyten bij concentraties van ongeveer 0,05 tot ongeveer 50 µg/ml en ook bij proeven in vivo, bijvoorbeeld door systemische toediening per os van doseringen van circa 3 tot 100 mg/kg lichaamsgewicht aan muizen, die intravaginaal geïnfecteerd zijn met *Candida albicans*.

Voor bovengenoemd gebruik varieert de toegediende dosis natuurlijk, afhankelijk van de gebruikte verbinding, wijze van toediening en gewenste behandeling. In het algemeen worden echter bevredigende resultaten bereikt bij toediening in een dagelijkse dosis van 1 tot 100 mg/kg lichaamsgewicht van het dier, die handzaam gegeven wordt in deeldoses van 2 tot 4 maal daags, of in een vorm met vertraagde afgifte. Voor grotere zoogdieren met een lichaamsgewicht van ongeveer 70 kg bedraagt de overeenkomstige dagelijkse dosis bijvoorbeeld 70 tot 2000mg en doseervormen voor bijvoorbeeld orale toediening bevatten dan 17,5 tot 1000 mg actief bestanddeel.

De verbindingen van de uitvinding kunnen bereid en gebruikt worden in de vrije basevorm of in de vorm van farmaceutisch (respektievelijk veterinair) aanvaardbare zouten (zuuradditiezouten of alcoholaten) of metaalcomplexen. In het algemeen vertonen de zoutvormen dezelfde orde van werking als de vrije basevormen. Zuren, die bij de bereiding van zuuradditiezoutvormen kunnen worden gebruikt zijn bijvoorbeeld zoutzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur, salpeterzuur, fumaarzuur en naftaline-1,5-disulfonzuur.

De verbindingen van de uitvinding kunnen worden vermengd met gebruikelijke farmaceutische (respektievelijk veterinair) aanvaardbare inerte dragers en eventueel andere excipienten. Zij kunnen worden toegediend in intern toedienbare doseereenheden als tabletten of capsules, of eventueel plaatselijk worden toegediend in gebruikelijke vormen als zalven of cremes, of parenteraal worden toegediend. De concentratie van de actieve stof varieert natuurlijk afhan-

8400529

kelijk van de gebruikte verbinding, de gewenste behandeling
en de aard van de vorm, enzovoort. In het algemeen worden
echter bevredigende resultaten verkregen, bijvoorbeeld bij
plaatselijke toedieningsvormen, bij concentraties van 0,05 tot
5, in het bijzonder 0,1 tot 1 gew%.

De verbindingen van de uitvinding kunnen
op analoge wijze worden gebruikt als bekend is voor standaard-
verbindingen, zoals ketoconazol. In het bijzonder de verbin-
dingen met de formule 1 met een of meer van de volgende as-
pekten vertonen een waardevolle farmakologische werking.

- Y is N
- m is 0
- n is 0
- R₁ is CH₃
- R₂ is H of CH₃
- R₄ is cyclopropyl
- R₅ op de 4-plaats
- R₆ is H of 2-Cl

Een geschikte dagelijkse dosis voor een
gegeven verbinding van de uitvinding hangt af van verschillen-
de factoren, bijvoorbeeld zijn relatieve werking. Dit is
bijvoorbeeld vastgesteld voor 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclopropyl-
3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol aan het model
van de vaginaalcandidase van de muis en resulteert in een
herstel na orale toediening van 4 maal 50 mg en zelfs van 4
maal 5 mg/kg lichaamsgewicht. De verbindingen van de uitvin-
ding kunnen dan ook worden gebruikt in doses, die analoog aan
als algemeen voor ketoconazol worden gebruikt.

De verbindingen van de uitvinding zijn
in vrije vorm of in de vorm van een landbouwkundig aanvaard-
baar zout (zuuradditiezout of alkoholaat) of metaalcomplex
ook geschikt als fungiciden ter bestrijding van fytopathogene
fungi. Hun gunstige fungicide werking is vastgesteld door

8400529

proeven in ^{vivo} met proefconcentraties van 0,0008 tot 0,05% tegen *Uromyces appendiculatus* (boonroest) op stokbonen, tegen andere roestfungi (zoals *Hemileia*, *Puccinia*) op koffie, tarwe, geranium, leeuwebek, tegen *Erysiphe cichoracearum* op komkommer en tegen andere poedermeeldauwfungi (*E. graminis* f.sp. *tritici*, *E. Graminis* f.sp. *hordei*, *Podosphaera leucotricha*, *Uncinula necator*) op tarwe, gerst, appel en wijndruif. Verdere belangwekkende werkingen zijn onder andere waargenomen in vitro tegen *Ustilago maydis* met proefconcentraties van 10 tot 160 dpm (berekend per volumesubstraat). Aangezien deze proevenook wijzen op een goede planttolerantie en een goede systemische werking, zijn de verbindingen van de uitvinding geïndiceerd voor de behandeling van planten, zaden en aarde ter bestrijding van fytopathogene fungi, bijvoorbeeld Basidiomycetes, Ascomycetes en Deuteromycetes, in het bijzonder Basidiomycetes van de orde Uredinales (roesten), zoals *Puccinia* spp, *Hemileia* spp, *Uromyces* spp en Ascomycetes van de orde Erysiphales (poedermeeldauw), zoals *Erysiphe* spp, *Podosphaera* spp, en *Uncinula* spp en van de orde Pleosporales, zoals *Venturia* spp, alsmede van *Phoma*, *Rhizoctonia*, *Helminthosporium*, *Pyricularia*, *Pellicularia* (=Corticium), *Thielaviopsis* en *Sterum* spp. Verschillende verbindingen van de uitvinding, bijvoorbeeld de verbinding van onderstaand voorbeeld 1, hebben ook een goede botryticide werking.

De toegepaste hoeveelheid verbinding van de uitvinding hangt af van verschillende factoren, zoals de gebruikte verbinding, het te behandelen voorwerp (plant, aarde, zaad), het type behandeling (bijvoorbeeld drenking, besprenkeling, besproeiing, bestuiving, overgieting), het doel van de behandeling (profylactisch of therapeutisch), het te behandelen type fungi en de toepassingstijd.

In het algemeen bereikt men bevredigende resultaten wanneer de verbindingen van de uitvinding worden toegepast in een hoeveelheid van 0,005 tot 2,0, bij voorkeur 0,01 tot 1 kg/ha bij behandeling van een plant of aarde, bij-

B 4 0 0 5 2 9

voorbeeld 0,04 tot 0,125 kg actief bestanddeel (a.b.) per ha bij cultuurplanten als granen, of concentraties van 1 tot 5 g a.b. per hl bij cultures als fruit, wijngaarden en groenten (bij een toepassingsvolume van 300 tot 1000 l/ha, afhankelijk van de afmeting of het bladvolume van de oogst, wat equivalent is met een toepassingshoeveelheid van ongeveer 10-50 g/ha. De behandeling kan desgewenst met tussenpozen van 8 tot 30 dagen worden herhaald.

Als de verbindingen van de uitvinding voor de behandeling van zaad worden gebruikt, worden er in het algemeen bevredigende resultaten verkregen als de verbindingen worden gebruikt in een hoeveelheid van 0,05 tot 0,5, bij voorkeur van 0,1 tot 0,3 g/kg zaad.

De hier gebruikte uitdrukking aarde heeft betrekking op elk gebruikelijk groeimedium ongeacht of het natuurlijk of kunstmatig is.

De verbindingen van de uitvinding kunnen worden gebruikt voor een groot aantal cultuurplanten, zoals sojabonen, koffie, sierplanten (onder andere geranium, rozen), groenten (bijvoorbeeld erwten, komkommer, selderie, tomaten en boneplanten), suikerbieten, suikerriet, katoen, glas, mais, wijngaarden, granaatappelen en steenvruchten (bijvoorbeeld appelen, peren, pruimen) en zijn bijzonder geschikt voor gebruik bij granen (bijvoorbeeld tarwe, haver, gerst, rijst), in het bijzonder tarwe en appelen.

Verbindingen van de uitvinding, die bijzonder geschikt zijn voor landbouwkundig gebruik, zijn verbindingen met de formule 1 met een of meer van de volgende aspecten:

30

- Y N
- m is 0
- R₈ is H
- n is 0
- R₁ is CH₃

35

8400529

- R₂ is H of CH₃
- R₄ is cyclopropyl
- R₅ op de 4-plaats
- R₆ is H of 2-Cl

5

De uitvinding voorziet ook in fungicide preparaten, die als fungicide een verbinding van de uitvinding in vrije vorm of in de vorm van een landbouwkundig aanvaardbaar zout of metaalcomplex bevatten, eventueel in combinatie met een landbouwkundig aanvaardbaar verdunningsmiddel. Zij worden op de gebruikelijke wijze gebruikt, bijvoorbeeld door vermenging van een verbinding van de uitvinding met een verdunningsmiddel en eventueel extra bestanddelen, zoals oppervlakteactieve stoffen.

15

De hier gebruikte uitdrukking verdunningsmiddelen heeft betrekking op vloeibare of vaste, landbouwkundig aanvaardbare stoffen, die aan de actieve stof kunnen worden toegevoegd teneinde haar in een gemakkelijker of beter toepasbare vorm te brengen, respektievelijk teneinde de actieve stof te verdunnen tot een gebruikelijke of gewenste werkingssterkte. Voorbeelden van dergelijke verdunningsmiddelen zijn talk, kaolien, diatomeenaarde, xyleen of water.

20

Speciale preparaten, die in sproei vorm worden gebruikt, zoals in water dispergeerbare concentraten of bevochtigbare poeders, kunnen oppervlakteactieve stoffen bevatten, zoals bevochtigings- en dispergeermiddelen, bijvoorbeeld het condensatieprodukt van formaldehyde met naftaleen-sulfonaat, een alkylarylsulfonaat, een ligninesulfonaat, een vetalkylsulfaat, een geethoxyleerde alkylfenol en een geethoxyleerde vetalkohol.

25

30

In het algemeen bevatten de preparaten 0,01 tot 90 gew% actieve stof, 0 tot 20% voor een fungicide aanvaardbare oppervlakteactieve stof en 10 tot 99,99% verdunningsmiddel(en). Geconcentreerde preparaatvormen, bijvoorbeeld emulgeerbare concentraten, bevatten in het algemeen 2 tot 90,

35

8400529

bij voorkeur 5 tot 70 gew% aktieve stof. Toepassingsvormen van een preparaat bevatten in het algemeen 0,0005 tot 10 gew% verbinding van de uitvinding als aktief bestanddeel. Suspensies ter versproeiing bevatten bijvoorbeeld 0,0005 tot 0,05, bij
5 voorkeur 0,001 tot 0,02 gew%, bijvoorbeeld 0,001, 0,002 of 0,005 gew% aktieve stof.

Behalve de gebruikelijke verdunningsmidde-
len en oppervlakteaktieve stoffen kunnen de preparaten van
de uitvinding verdere toevoegsels met speciale doeleinden
10 bevatten, bijvoorbeeld stabilisatoren, deactivatoren (voor
vaste preparaten of dragers met een aktief oppervlak), midde-
len ter verbetering van de aanhechting aan planten, corrosie-
inhibitors, antischuimmiddelen en kleurstoffen. Bovendien
kunnen er andere fungiciden met soortgelijke of complemen-
15 taire fungicide werking, bijvoorbeeld zwavel, chloorthalonil,
dithiocarbamaten, zoals mancozeb, maneb, zineb, propineb,
trichloormethaan-sulfenylftalimiden en analogen, zoals captan,
captafol en folpet, benzimidazolen, zoals benomyl, of andere
gunstig werkende stoffen, zoals insekticiden in de preparaten
20 aanwezig zijn.

Voorbeelden van de bereiding van prepara-
ten met fungicide werking op planten zijn de volgende (delen
zijn gewichtsdelen):

25 a) Bevochtigbaar poederpreparaat.

Men vermengt en vermaalt 10 delen verbin-
ding van de uitvinding met 4 delen synthetisch fijn silica,
3 delen natriumlaurylsulfaat, 7 delen natriumligninesulfonaat,
30 66 delen fijnverdeeld kaolien en 10 delen diatomeenaarde tot-
dat de gemiddelde deeltjesgrootte 5 mikron bedraagt. Men ver-
dunt het resulterende bevochtigbare poeder voor gebruik met
water ter verkrijging van een sproeivloeistof, die men kan
toepassen als sproeiing op bladeren of voor het drenken van
35 wortels.

8400529

b) Korrels

Op 94,5 gewichtsdelen kwartszand in een
tuilmenger sproeit men 0,5 gewichtsdelen bindmiddel (niet-
5 ionogene oppervlakteactieve stof) en vermengt het geheel
grondig. Daarna voegt men 5 gewichtsdelen van de uitvinding
toe en zet het grondige mengen voort totdat men een korrel-
vormig preparaat heeft verkregen met een deeltjesgrootte van
0,3 tot 0,7 mm. De korrels kunnen worden toegepast door ze
10 in de grond in de nabijheid van de te behandelen planten op
te nemen.

c) Emulsieconcentraat

Men vermengt 10 gewichtsdelen verbinding
15 van de uitvinding met 10 gewichtsdelen emulgator en 80 ge-
wichtsdelen isopropanol. Men verdunt het concentraat met water
tot de gewenste concentratie.

d) Overgietsel voor zaad

Men vermengt 45 delen verbinding van de
uitvinding met 1,5 delen diamylfenoldecaglykoletherethyleen-
oxydeadduct, 2 delen spinolie, 51 delen fijne talk en 0,5
25 delen van de kleurstof Rhodamine B. Men maalt het mengsel
in een contraplexmolen bij 10.000 omwentelingen per minuut
totdat een gemiddelde deeltjesgrootte van minder dan 20 mikron
is verkregen. Het resulterende droge poeder heeft een goede
aanhechting en kan worden aangebracht op zaden, bijvoorbeeld
30 door 2 tot 5 vermenging in een traag draaiend vat.

De volgende voorbeelden lichten de onder-
havige uitvinding nader toe. Alle temperaturen zijn in °C.
Rf waarden zijn op silicagel.

35

8400529

Eindprodukten.

Voorbeeld I: 2-(chlorfenyl)-3-cyclopropyl-
1)1H(1,2,4-triazol-1-yl)butan-
2-ol

5

Trap 1.

Men voegt 7,6 g 1-(4-chloorfenyl)-2-cyclo-
propylpropanon-1, opgelost in 120 ml droge toluen, bij kamer-
temperatuur toe aan 28,6 g dodecyldimethylsulfoniummethyl-
sulfaat en roert de suspensie 15 minuten. Daarna voegt men
6,3 g poedervormig KOH toe en roert het reaktiemengsel 18 uur
bij 35°. Men koelt het reaktiemengsel af, giet het uit op ijs
en extraheert het na toevoeging van wat dimethylformamide,
met diethylether. De organische extracten worden 3 maal met
water en daarna met verzadigde NaCl-oplossing in water gewas-
sen, op MgSO₄ gedroogd en in vacuüm ingedampt. Het aldus ver-
kregen olieachtige residu bevat 2-(4-chloorfenyl)-2-(1-cyclo-
propylethyl)oxiran (naast dodecylmethylsulfide en dodeceen-1).

10

15

20

Trap 2.

Men voegt het ruwe oxiranreactieprodukt
van trap 1 druppelsgewijze toe aan een mengsel van 4,2 g 1,2,4-
triazool en 15,4 g K₂CO₃ in 80 ml dimethylformamide (DMF) van
90° en roert het mengsel 2 uur bij 90°. Na afkoeling wordt
het reaktiemengsel uitgegoten op ijs en met diethylether ge-
extraheerd, de organische extracten worden met water en met
verzadigde NaCl-oplossing in water gewassen, op MgSO₄ gedroogd
en in vacuüm van oplosmiddel bevrijd. Chromatografie van het
residu over silicagel met hexaan/ethylacetaat levert een olie-
achtige, kleurloze siroop (diastereomeer mengsel) op, dat lang-
zaam uitkristalliseert. Herkristallisatie van het kristalli-
saat uit hexaan/CH₂Cl₂ levert de in de titel genoemde verbin-

35

8400529

ding op in de vorm van een diastereomeer mengsel als kleurloze kristallen met smeltpunt 100-101°.

Rf-waarden in het dunnelaagchromatogram (op een silicagelplaat onder gebruikmaking van ethylacetaat als mobiele fase) zijn:

diastereomeer A: Rf-waarde 0,30

diastereomeer B: Rf-waarde 0,38.

Door herhaalde chromatografie over silica-gel met diethylether/acetaat (99:1) en diethylether/ethylacetaat 99:1 tot 90:10, gevolgd door kristallisatie uit hexaan/ CH_2Cl_2 , wordt het diastereomere mengsel gescheiden in de zuivere diastereomeren:

Voorbeeld IA: diastereomeer A: smpt 109-110°

Voorbeeld IB: diastereomeer B: smpt 125-127°.

Voorbeeld IC

Men concentreert ^{een} mengsel van 2,0 g p-tolueensulfonzuur monohydraat in 50 ml toluen tot een volume van 5 ml. Daarbij voegt men druppelsgewijze onder roeren en bij kamertemperatuur een oplossing van 2,9 g 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclopropyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol (diastereomeer mengsel) in 35 ml absolute toluen. Men laat het reaktiemengsel staan tot het uitkristalliseert. Na toevoeging van 20 ml diethylether aan het in de toluen gevormde kristallisaat, wordt het mengsel 30 minuten geroerd, afgefiltreerd, met diethylether gewassen en bij 60° onder hoog vacuüm gedroogd, smpt 170-171°.

In analogie met de werkwijze van voorbeeld IC verkrijgt men de volgende zouten van het diastereomere mengsel van de in de titel van voorbeeld I genoemde verbinding:

Voorbeeld ID: waterstofoxalaat, smpt 180-182°

IE: hydrochloride, smpt 190-200°.

Voorbeeld II: 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclo-
propyl-3-methyl-1-(1H-1,2,4-
triazol-1-yl)butan-2-ol

5 Men laat 1-(4-chloorfenyl)-2-cyclopropyl-
2-methylpropan-1-on in analogie met de werkwijze van voorbeeld
I (trappen 1 en 2) reageren. De zuivering van de verbinding
geschiedt door herkristallisatie uit hexaan onder verkrijging
10 van kleurloze kristallen met smpt 88-90° (= racemaat van de
in de titel genoemde verbinding).

Voorbeeld III:

In analogie met de werkwijze van voorbeeld
15 I (trap 2), verkrijgt men de volgende verbindingen met de
formule 1 (onderstaande tabellen A en B) door reactie van een
azool met het gewenste oxiran.

20

8400529

TABEL A (m=0)

Vbld	R ₁	R ₂	(CHR ₃) _n	R ₄	R ₅ ,R ₆ ,R ₇	Y	Smpt
III.1	CH ₂ -C≡CH	H	-	cyclo- propyl	4-Cl	N	
2	"	CH ₃	-	"	"	N	
3	"	cyclo- propyl	-	"	"	N	
4	cyclo- propyl	H	-	"	"	N	84-86°
5	"	H	-	"	"	CH	171,5- 173,5°
6	"	CH ₃	-	"	"	N	
7	"	"	-	"	"	CH	
8	C ₂ H ₅	H	-	"	"	N	
9	CH ₃	H	-	"	4-CH ₃ S	N	
10	CH ₃	H	-	"	"	CH	
11	CH ₃	H	-	"	4-CH ₃	N	
12	CH ₃	CH ₃	-	"	"	N	
13	CH ₃	CH ₃	-	"	"	CH	
14	CH ₃	CH ₃	-	"	4-CH ₃ O	N	
15	CH ₃	CH ₃	-	"	"	CH	
16	CH ₃	H	-	"	2,4-diCl	N	113- 117°
17	CH ₃	H	-	"	"	CH	
18	CH ₃	CH ₃	-	"	2,4-diCl	N	141- 142°
19	CH ₃	H	-	"	2-CH ₃ -4-CH ₃ S	N	
20	CH ₃	H	-	"	4-CH ₂ =CH	N	
21	CH ₃	CH ₃	-	"	"	CH	
22	CH ₃	CH ₃	-	"	"	N	
23	CH ₃	H	-	"	4-HC≡C	N	
24	CH ₃	CH ₃	-	"	"	N	
25	CH ₃	CH ₃	-	"	"	CH	

8400529

26	CH ₃	H	-	"	4-CH ₂ =CCl	N	
27	CH ₃	CH ₃	-	"	"	N	
28	CH ₃	CH ₃	-	"	"	CH	
29	2-CH ₃ -cyclo- propyl	H	-	2-CH ₃ -cyclo- propyl	4-Cl	N	
30	"	CH ₃	-	"	"	N	
31	"	H	-	"	"	CH	
32	CH ₂ -C≡C-Br	C ₃ H ₅ ⁽¹⁾	-	C ₃ H ₅	"	N	
33	"	CH ₃	-	"	"	N	
34	CH ₂ -C≡C-J	CH ₃	-	"	"	N	
35	CH ₂ -S-CH ₃	CH ₃	-	"	"	N	
36	"	CH ₃	CH ₂	"	2,6-diCl	N	
37	"	CH ₃	CH ₂	"	2,6-diCH ₃	N	
38	"	C ₃ H ₅	CH ₂	"	2,6-diCH ₃	N	
39	"	CH ₃	CH ₂	"	4-Cl-2,6-diCH ₃	N	
40	CH ₂ -O-CH ₃	CH ₃	-	"	2,4-diCl	N	
41	CH ₃	H	-	C ₅ H ₉ ⁽²⁾	4-Cl	N	
42	CH ₃	H	-	C ₆ H ₁₁ ⁽³⁾	4-Cl	N	
43	CH ₃	CH ₃	CH ₂	C ₃ H ₅	4-Cl	N	
44	CH ₃	H	-	C ₃ H ₅	4-Cl	CH	95- 96° (4)
45	CH ₃	H	-	C ₃ H ₅	4-Cl	CH	147- 148° (5)

(1) C₃H₅ = cyclopropyl; (2) C₅H₉ = cyclopentyl; (3) C₆H₁₁ = cyclohexyl; (4) diastereomeer mengsel; (5) diastereomeer A.

TABEL B (n=0; R₄=cyclopropyl; m=1)

Vbld	R ₁	R ₂	(CHR ₈) _m	R ₅ ,R ₆ ,R ₇	Y
III.46	CH ₃	H	CH ₂	4-Cl	N
47	CH ₃	CH ₃	CH ₂	4-Cl	N
48	C ₃ H ₅	H	CH ₂	4-Cl	N
49	CH ₃	H	CH(i-C ₃ H ₇)	4-Cl	N

8400529

Voorbeeld IV: 2-(4-Chloorfenyl)-2-(1-cyclopropyl-cyclopropyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ol

5

Trap 1

Men roert een suspensie van 5,1 g 80% NaH in 50 ml absolute tetrahydrofuran (THF) onder een stikstofdeken. Daarbij voegt men druppelsgewijze bij kamertemperatuur 10 13,3 g dimethylsulfoxyde (DMSO) en daarna in 20 minuten 13,5 g 4-chloorfenyl-(1-cyclopropyl-cyclopropyl)keton in 50 ml absolute THF. Bij de resulterende groene suspensie voegt men, portiesgewijze, 15,0 g trimethylsulfoniumjodide. Men roert de 15 suspensie 16 uur bij kamertemperatuur en 3 uur bij 50° en koelt haar daarna tot 0-5° af. Daarna voegt men druppelsgewijze water toe en extraheert het reaktiemengsel - na voltooiing van de exotherme reactie - met diethylether.

De organische fase wordt 3 maal met water en een 1 maal met verzadigde NaCl-oplossing in water gewassen, 20 op MgSO₄ gedroogd en in vacuüm bij 60° ingedampt. Het residu bestaat hoofdzakelijk uit 2-(4-chloorfenyl)-2-(1-cyclopropyl-cyclopropyl)-oxiran.

Trap 2

25

Men laat het ruwe oxiran (van trap 1) in analogie met de werkwijze van voorbeeld I, trap 2, met 1,2,4-triazool reageren, waardoor men na chromatografie over silica-gel en herkristallisatie uit hexaan/CH₂Cl₂, de zuivere in de 30 titel genoemde verbinding verkrijgt met smpt 110-112° (racemaatvorm).

35

8400529

Voorbeeld V: 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclopropyl-2-methoxy-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butaan

5 Bij een suspensie van 0,8 g 80% NaH in 25 ml DMF voegt men druppelsgewijze bij kamertemperatuur een oplossing van 7,64 g 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclopropyl-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol in 50 ml DMF. Men roert de reactie 30 minuten bij 40°. Daarna voegt men druppelsgewijze bij 50°, 3,76 g CH₃I toe. Het mengsel wordt 18 uur bij 20° geroerd, daarna op 1 l water uitgegoten en met CH₂Cl₂ ge-
10 extraheerd. De organische fasen worden met water gewassen, op MgSO₄ gedroogd en door continue kolfverdamping geconcentreerd. De in de titel genoemde verbinding wordt daarna ver-
15 kregen door chromatografie van het residu over silicagel (mobile fase diethylether/triethylamine 10:2) in de vorm van witte kristallen, smpt 87-89°.

Voorbeeld VI: 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclopropyl-2-allyloxy-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butaan

20 Men verkrijgt de in de titel genoemde verbinding in analogie met de werkwijze van voorbeeld V, behalve dat men allylbromide gebruikt in plaats van CH₃I en dat men het reaktiemengsel 18 uur bij 70° roert in plaats van bij 20°. Smpt 58-60° (witte kristallen).

Voorbeeld VII: 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclopropyl-2-benzyloxy-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butaan

30 Men verkrijgt de in de titel genoemde verbinding in analogie met de werkwijze van voorbeeld VI, behalve
35

8400529

Voorbeeld X: 1-(4-chloorfenyl)-2-cyclopropyl-2-methylpropanon-1

Men werkt in analogie met voorbeeld IX maar
5 gebruikt echter 2,4 equivalenten NaH en 3 equivalenten CH_3I
per equivalent 4-chloorfenylcyclopropylmethylketon. Men chromatografeert de in de titel genoemde verbinding over silica-
gel met hexaanfractie/ethylacetaat (99:1), $n_D^{20} = 1,5390$.

10 Voorbeeld XI: 4-chloorfenyl-(1-cyclopropylcyclopropyl)keton.

Men roert een suspensie van 4 g 80% NaH
in 40 ml absolute THF onder een deken van N_2 . Daarbij voegt
15 men druppelsgewijze onder zachte terugvloeiing, in 40 minuten,
23,3 g 4-chloorfenyl-(cyclopropylmethyl)keton in 250 ml absolute THF^{toe}. Daarna voegt men langzaam, bij 20° , 15,8 ml fenyl-
vinylsulfoxyde toe met behulp van een injectiespuit (exotherme
20 reactie) en roert het mengsel 2,5 uur bij $20-30^\circ$. Het resul-
terende tussenprodukt (sulfoxyde) wordt daarna onderworpen
aan ringsluiting tot de titelverbinding door 18 uur roeren
aan een terugvloeiakoeler. Men koelt het reaktiemengsel tot
 $0-5^\circ$ af, voegt daarna druppelsgewijze 200 ml water toe en ex-
traheert het mengsel met diethylether. De organische fase
25 wordt 3 maal met water en 1 maal met verzadigde NaCl-oplossing
in water gewassen, op MgSO_4 gedroogd en in vacuüm bij 60° in-
gedampt.

Men verkrijgt de zuivere in de titel ge-
noemde verbinding door chromatografie van het residu over si-
30 licagel met hexaan/ethylacetaat (89:1); $n_D^{20} = 1,5605$.

De werkwijze van voorbeeld XI kan ook wor-
den uitgevoerd door vervanging van fenylvinylsulfoxyde door
bijvoorbeeld fenylvinylsulfon of door dimethylvinylsulfonium-
zout.

35

8400529

Voorbeeld XII

Men kan de in de titel van voorbeeld IX genoemde verbinding ook uit 4-chloorbenzylamide verkrijgen door reactie met cyclopropylmethylketon in aanwezigheid van NaH, reductie van het resulterende 1-(4-chloorfenyl)-1-cyaan-2-cyclopropyl-propeen-1 met Mg/CH₃OH/NH₄Cl tot 1-(4-chloorfenyl)-1-cyaan-2-cyclopropyl-propaan, gevolgd door oxydatie met O₂ van deze cyaanverbinding onder alkalische omstandigheden in aanwezigheid van een faseoverdrachtskatalysator. Afhankelijk van de situatie (prijs, milieu, enzovoort) kan de werkwijze van dit voorbeeld de voorkeur verdienen.

Biologische werking/gebruik als fungicide.

1. Resultaten van broeikasproeven.

De volgende proefresultaten (proefmethoden volgens de procedures, beschreven in de Britse octrooiaanvraag 2.064.520A) lichten de verrassend gunstige fungicide werking van de verbindingen van de uitvinding toe. De standaard is α -cyclohexylmethyl- α -(p-methylfenyl)-1H-1,2,4-triazool-1-ethanol (voorbeeld 2Z-22 van de Britse octrooiaanvraag 2.064.520A). Resultaten zijn uitgedrukt in EC 90, dat wil zeggen de concentratie die een 90% bestrijding van schimmelziekte toelaat na toepassing door besproeiing.

Verbinding van voorbeeld	1*	2	3,26	3,18	standaard
<u>Fungus/cultuurplant</u>					
30 Erysiphe/komkommer	5	8	1	<1	38
Erysiphe/tarwe	3	4	5	3	>900
Podosphaera/appel	6	5	5	3	126
Uncinula/druif	4	6	15	2	46
Uromyces/boon	<1	<1	<1	1	<30
35 Septoria/tarwe	39	32	77	36	>900

8400529

*diastereomeer mengsel.

2. Ziektebestrijding in het veld.

5 De fungicide werking van de verbinding van voorbeeld I werd voorts beoordeeld onder omstandigheden in het veld:

10 62 g a.b./ha stond meer dan 90% bestrijding van poedermeeldauw en 90% bestrijding van roestinfektie bij granen toe en 2,6 a.b./ha stond 99% bestrijding van poedermeeldauw in wijngaarden toe.

15 Verdere beoordelingen wijzen op een fungicide werking van de verbindingen van voorbeeld I, die equivalent of beter dan propiconazol is tegen poedermeeldauw bij granen en komkommers en tegen roest bij granen en koffie, respektievelijk

gelijk of beter dan fenarimol is tegen poedermeeldauw bij appels en bij druiven en tegen venturia bij appels, respektievelijk

20 beter dan triadimefon is tegen onder andere roest bij koffie.

25

8400529

C O N C L U S I E S.

1. Nieuwe verbindingen, met het kenmerk,
dat zij $\text{X-}\int\text{aryl(alkyleen)}_{\text{m}}\text{-}\int\text{X-}\int\text{CR}_1\text{R}_2\text{-(CHR}_3\text{)}_{\text{n}}\text{-R}_4\text{-}\int\text{1H-}$
1,2,4-triazool- en -1H-imidazool-1-ethanolen zijn, waarin

5 R_1 C_{1-5} alkyl, die al of niet met halogeen,
 C_{1-5} alkoxy, fenyl- C_{1-3} alkoxy, fenoxo,
 C_{1-5} alkylthio, fenyl- C_{1-3} alkylthio of
fenylthio gesubstitueerd is, waarbij
eventuele fenylgroepen met C_{1-5} alkyl,
halogeen, halogeen- C_{1-5} alkyl, C_{1-5}
10 alkoxy of halogeen- C_{1-5} alkoxy gesubsti-
tueerd kunnen zijn, voorstelt, of
 C_{2-5} alkenyl of C_{2-5} alkynyl, die al of
niet met halogeen gesubstitueerd is,
voorstelt, of
15 cycloalkyl, die al of niet met C_{1-5} al-
kyl gesubstitueerd is, voorstelt, of
fenyl, die al of niet met halogeen en/of
 C_{1-5} alkyl gesubstitueerd is,

20 R_2 en R_3 , onafhankelijk van elkaar, H of
een der betekenissen van R_1 voorstellen,
waarbij R_1 en R_2 samen een C_{3-7} cyclo-
alkylgroep kunnen vormen,

m 0 of 1 is,

n 0, 1 of 2 is, en

25 R_4 C_{3-7} cycloalkyl, die al of niet met C_{1-5}
alkyl gesubstitueerd is, voorstelt,
en ethers en esters van deze ethanolen, in
vrije vorm of in zuuradditie-zout-, alko-
laat- of metaalcomplexvorm.

30 2. Verbinding volgens conclusie 1,

met het kenmerk, dat zij de formule 1 heeft, waarin

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m en n als gedefinieerd in

8400529

conclusie 1 zijn,

R₅ en R₆, onafhankelijk van elkaar, H,
halogeen of C₁₋₅ alkyl, C₂₋₅ alkenyl,
C₂₋₅ alkynyl of C₁₋₅ alkoxy, die onge-
substitueerd of gehalogeneerd zijn,
fenyl of fenoxo, al of niet gesubsti-
tueerd, of NO₂ voorstellen,

R₇ H, C₁₋₅ alkyl of halogeen is,

R₈ H of C₁₋₅ alkyl is en

Y CH of N is en

esters en ethers daarvan, in vrije vorm of
in zuuradditiezout-, alkoholaat- of metaal-
complexvorm.

3. Verbinding volgens conclusie 1 of 2,

met het kenmerk, dat R₄ cyclopropyl is.

4. Verbinding volgens conclusie 3,

met het kenmerk, dat zij

a) 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclopropyl-1-(1H-
1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol of

b) 2-(4-chloorfenyl)-3-cyclopropyl-3-methyl-
1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol is.

5. Werkwijze voor het bereiden van een
verbinding als gedefinieerd in conclusie 1, met het kenmerk,
dat men een verbinding met de formule 2, waarin

M H, een metaal of een trialkylsilylgroep
is en

Y als gedefinieerd in conclusie 2 is,
met een 2-[aryl(alkyleen)]_m-2-[CR₁R₂-(CHR₃)_n-R₄]-oxiran-
verbinding, waarin R₁, R₂, R₃, R₄, m en n als gedefinieerd in
conclusie 1 zijn, of met een reaktief functioneel derivaat
daarvan laat reageren, desgewenst gevolgd door verethering of
verestering van de aldus verkregen ethanolverbinding en de
aldus verkregen verbinding in vrije vorm of in de vorm van een
zuuradditiezout, een alkoholaat of een metaalcomplex wint.

6. Werkwijze volgens conclusie 5, nagenoeg

8400529

als hierin bij wijze van voorbeeld beschreven.

7. Produkt van de werkwijze volgens conclusie 5 of 6.

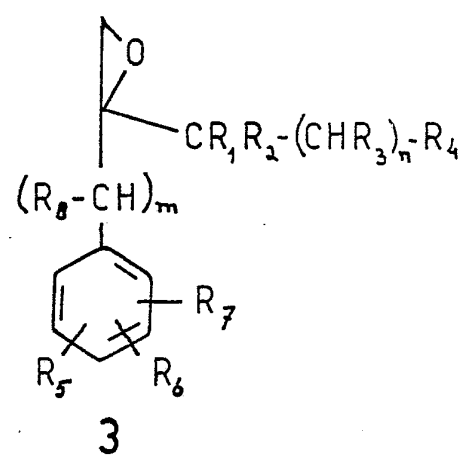
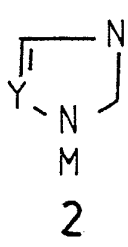
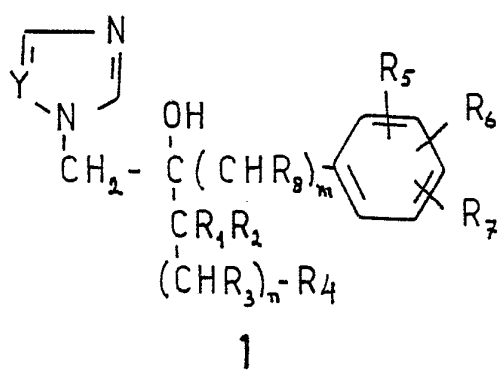
5 8. Plantefungicide preparaat, met het kenmerk, dat het een verbinding volgens een der conclusies 1 tot 4 of 6 in vrije vorm of in landbouwkundig aanvaardbare zuuradditiezout-, alkoholaat- of metaalcomplexvorm en eventueel een landbouwkundig aanvaardbaar verdunningsmiddel bevat.

10 9. Werkwijze voor het bestrijden van fytopathogene fungi, met het kenmerk, dat men op de locaties daarvan een fungicide doeltreffende hoeveelheid aanbrengt van een verbinding volgens een der conclusies 1 tot 4 of 6 in vrije vorm of in landbouwkundig aanvaardbare zuuradditiezout-, alkoholaat- of metaalcomplexvorm.

15 10. Farmaceutisch of veterinair preparaat, met het kenmerk, dat het een verbinding volgens een der conclusies 1 tot 4 of 6 in vrije vorm of in de vorm van een farmaceutisch of veterinair aanvaardbaar zuuradditiezout, alkoholaat of metaalcomplex daarvan en eventueel een farmaceutisch of veterinair aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager bevat.

20

8400529



8400529