

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241073

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 01 N 43/553



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 15 03 84

(21) (PV 1861-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti pro body
1, 2 a 4 až 8 od 16 03 83 (8307232),
pro bod 3 od 25 11 83 (8331475)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

(72)

Autor vynálezu

RICHARDSON KENNETH dr., CANTERBURY,
NARAYANASWAMI SUBRAMANIYAN dr., DEAL (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

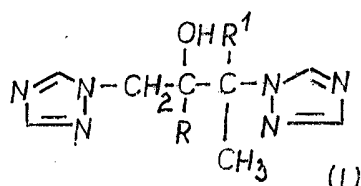
PFIZER CORPORATION, COLON (Panama),
s obchodním sídlem v BRUSELU (BELGIE)

(54) Fungicidní prostředek k ochraně rostlin a způsob výroby účinných látek

1

Vynález popisuje nové bis-triazolové deriváty, které vykazují antifungální účinnost a jsou užitečné při léčbě houbových infekcí živočichů, včetně člověka, a jako zemědělské fungicidy, a způsob výroby těchto derivátů.

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu a trifluormethylovou skupinu, nebo znamená 5-chlorpyrid-2-yllovou skupinu a

R¹ představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom fluoru, a jejich farmaceuticky a zemědělsky upotřebitelných solí.

2

Předmětem vynálezu je rovněž antifungální prostředek pro použití v zemědělství (včetně zahradnictví), obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její zemědělsky upotřebitelnou sůl, společně se zemědělsky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Vynález dále popisuje způsob ošetřování rostlin nebo semen infikovaných houbou, který se vyznačuje tím, že se tato rostlina či semeno nebo místo, kde rostlina roste, ošetří účinným množstvím sloučeniny obecného vzorce I nebo její zemědělsky upotřebitelné soli.

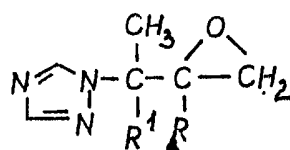
Popřípadě substituovanou fenylovou skupinou ve významu symbolu R je s výhodou fenylová skupina substituovaná 1 nebo 2 substituenty, nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu, a trifluormethylovou skupinu. Výhodnými individuálními skupinami ve významu symbolu R jsou 4-fluorfenylová, 4-bromfenylová, 4-jodfenylová, 4-trifluormethylfenylová, 2-chlorfenylová, 2,4-dichlorfenylová, 2,4-difluorfenylová, 2-chlor-4-fluorfenylová, 2-fluor-4-chlorfenylová, 2,5-difluorfenylová, 2,4,6-trifluorfenylová, 4-brom-2,5-difluorfenylová a 4-chlorpyrid-2-yllová skupina. Nejvýhodnějšími skupinami ve významu symbolu R jsou 2,4-difluorfenylová, 2,4-

-dichlorfenylová, 4-fluorfenylová, 4-chlorfenylová a 5-chlorpyrid-2-yllová skupina.

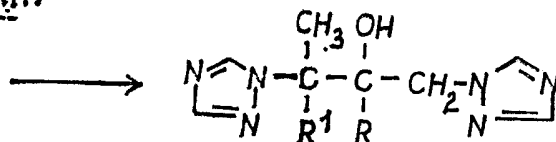
Nejvýhodnější individuální sloučeninou podle vynálezu je ta látka, v níž R^1 zname-

ná methylovou skupinu a R 4-chlorfenylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit běžným způsobem podle následujícího reakčního schématu:



(II)

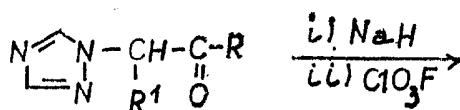


(I)

V souladu s typickým provedením této reakce se epoxid vzorce II, 1,2,4-triazol a bezvodý uhličitán draselný zahřívají ve vhodném rozpouštědle, například v bezvodém dimethylformamidu, na teplotu cca 40 až 120 °Celsia až do ukončení reakce. Produkt obecného vzorce I pak lze izolovat a vyčistit běžným způsobem.

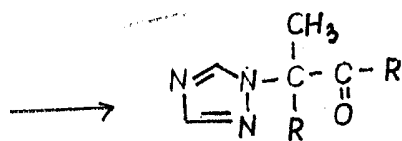
Používá-li se sůl 1,2,4-triazolu s bází, je touto solí s výhodou sůl s alkalickým kovem.

Výchozí látky obecného vzorce II se připravují běžným způsobem, například podle následujícího reakčního schématu:

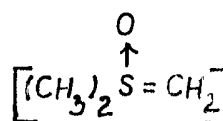


(III)

dimethyloxosulfoniummethylid



(IV)



V prvním reakčním stupni tohoto reakčního schématu se v případě monomethylace používá zhruba 1 ekvivalent natriumhydridu a zhruba 1 ekvivalent methyljodidu, přičemž má-li dojít k dimethylaci, je třeba použít nejméně dvou ekvivalentů každého z výše uvedených činidel.

K přípravě dimethyloxosulfoniummethylid

du in situ je možno použít trimethylsulfoxoniumjodid a buď natriumhydrid, nebo hydroxid sodný a cetrimid. Pokud R znamená fenylovou skupinu nesoucí substituent v ortho-poloze, je třeba použít kombinace cetrimidu s hydroxidem sodným.

Ketony obecného vzorce III jsou buď zná-

mé (viz například zveřejněnou evropskou přihlášku vynálezu č. 0044605, nebo zveřejněnou britskou přihlášku vynálezu číslo 2099818A) nebo je lze připravit postupy analogickými metodám známým z dosavadního stavu techniky.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I jsou soli se silnými kyselinami tvořícími netoxické adiční soli, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina šťavelová a kyselina methansulfonová.

Tyto soli je možno připravit běžnými postupy, například smísením roztoků obsahujících zhruba ekvimolární množství volné báze a žádné kyseliny. Výsledná sůl se pak izoluje filtrací v případě, že je nerozpustná, nebo odpařením rozpouštědla.

Bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu jsou neočekávaně dobře účinné proti infekcím způsobovaným klinicky závažnými houbami rodu *Aspergillus*.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou antifungálními činidly použitelnými k potírání houbových infekcí živočichů, včetně lidí. Tak například je možno tyto sloučeniny používat v humánní medicíně k léčbě místních houbových infekcí způsobovaných mimo jiné druhy *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* nebo *Epidermophyton*, nebo k léčbě infekcí sliznic způsobovaných *Candida albicans* (například candidiasy ústní dutiny a vaginální candidiasy). Tyto sloučeniny lze rovněž používat k léčbě systemických houbových infekcí způsobovaných například *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* nebo *Blastomyces*.

Hodnocení antifungální účinnosti popisovaných sloučenin *in vitro* je možno provádět stanovováním minimálních inhibičních koncentrací testovaných sloučenin ve vhodném prostředí, při nichž nedochází k růstu příslušného mikroorganismu. V praxi se postupuje tak, že se série agarových desek, z nichž každá obsahuje testovanou sloučeninu v příslušné koncentraci, inokuluje standardní kulturou, například *Candida albicans* a všechny desky se pak 48 hodin inkubují při teplotě 37 °C. U všech desek se pak zjistí růst, resp. absence růstu houby a vypočte se příslušná hodnota minimální inhibiční koncentrace. Jako další mikroorganismy použitelné k těmto testům lze uvést *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* a *Torulopsis glabrata*.

Hodnocení účinnosti sloučenin podle vynálezu *in vivo* je možno provádět tak, že se myším inokulovaným kmenem *Candida albicans* nebo *Aspergillus flavus* intraperitoneální nebo intravenózní injekcí, nebo orálně podá série různých dávek testované sloučeniny. Účinnost se pak vypočítává na zákla-

dě počtu přeživajících exemplářů pokusných zvířat v ošetřené skupině po uhynutí myši ve skupině neošetřené. Zjišťuje se dávka, při níž testovaná sloučenina poskytuje 50% ochranu proti letálnímu účinku infekce (PD₅₀).

Pro použití v humánní medicíně je možno antifungálně účinné sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli aplikovat samotné, obecně se však podávají ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno tyto látky aplikovat orálně ve formě tablet obsahujících takové nosné látky, jako škrob nebo laktózu, nebo ve formě kapslí či ovulí, v nichž jsou obsaženy buď samotné, nebo ve směsi s nosnými látkami, nebo ve formě elixírů či suspenzí obsahujících aromatické přísady nebo barviva. Popisované sloučeniny lze podávat parenterálními injekcemi, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. K parenterální aplikaci se popisované sloučeniny nejlépe používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další přísady, například soli nebo glukózu k isotonické úpravě roztoku.

Při orálním nebo parenterálním podání v humánní medicíně se budou denní dávky antifungálně účinných sloučenin obecného vzorce I a jejich solí pohybovat od 0,1 do 10 mg/kg, přičemž tato celková dávka se podává v několika dílčích dávkách. Tablety nebo kapsle budou tedy obsahovat od 5 mg do 0,5 g účinné látky a budou podávány jednorázově nebo vícekrát denně, tak jak je to v tom kterém případě vhodné. Příslušnou dávku, která bude nejvhodnější pro daného pacienta a bude se měnit v závislosti na jeho věku, hmotnosti a odpovědi na preparát, stanoví v každém případě ošetřující lékař. Shora uvedené rozmezí dávek představuje pouze příklad průměrného případu, přičemž se pochopitelně vyskytnou individuální případy, kdy je třeba aplikovat dávky vyšší nebo nižší. I tyto případy spadají do rozsahu vynálezu.

Alternativně je možno antifungálně účinné sloučeniny obecného vzorce I aplikovat ve formě čípků nebo pesarů, nebo je lze aplikovat místně ve formě lotionu, roztoku, krému, masti nebo prášku. Tak například je možno tyto sloučeniny zapracovat do krému sestávajícího z vodné emulze polyethylenglykolů nebo kapalného parafinu, nebo je lze v koncentraci mezi 1 a 10 % zapracovat do mastového základu tvořeného bílým voskem nebo bílým měkkým parafinem, popřípadě se stabilizátory a ochrannými látkami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou rovněž účinné proti řadě fytopatogenních hub, včetně například různých rzí, padlí a plísni, a popisované sloučeniny lze používat k ošetřování rostlin a semen, které

slouží k léčbě nebo prevenci takovýchto chorob.

Hodnocení účinnosti sloučenin podle vynálezu proti fytopatogenním houbám in vitro se provádí zjišťováním jejich minimálních inhibičních koncentrací, při nichž se postupuje stejným způsobem jako výše, pouze s tím rozdílem, že se před hodnocením růstu houby inkubují desky při teplotě cca 30 °C po dobu 48 hodin nebo déle.

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

Při tomto testu byly pro některé reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I zjištěny následující hodnoty minimálních inhibičních koncentrací (MIC) v µg/ml (šestidenní inkubace při teplotě 26 °C).

pokusná houba	MIC (µg/ml) produktů z příkladů			
	1	6	5	8
<i>Glomerella cingulata</i>	100	200	200	25
<i>Cochliobolus (Helminthosporium) carbonum</i>	50	50	50	25
<i>Penicillium digitatum</i>	6,2	12,5	6,2	3,1
<i>Pyricularia oryzae</i>	6,2	100	100	25

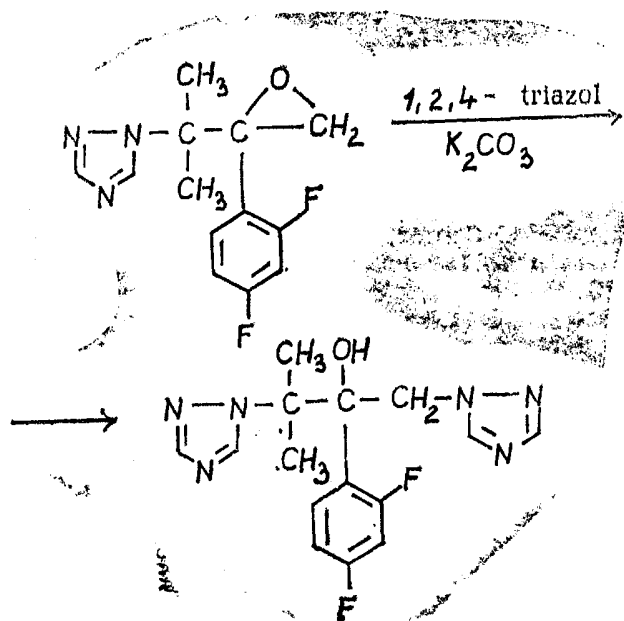
K aplikaci v zemědělství a zahradnictví se sloučeniny podle vynálezu a jejich zemědělsky upotřebitelné soli s výhodou používají ve formě prostředku upraveného s přihlédnutím ke způsobu aplikace a účelu použití. Tak je možno tyto sloučeniny aplikovat ve formě popraší, granulátu, mořidla osiva, vodného roztoku, disperze či emulze, lázně, spraye, aerosolu nebo dýmu. Popisované sloučeniny lze rovněž dodávat ve formě dispergovatelného prášku, granulátu či zrn, nebo koncentrátů určených před aplikací k ředění. Takovéto prostředky mohou rovněž obsahovat běžné nosiče, ředidla nebo pomocné látky, tak jak jsou známe a užívány v zemědělství a zahradnictví, a lze

je vyrábět běžnými postupy. Popisované prostředky mohou rovněž obsahovat další účinné látky, například sloučeniny vykazující herbicidní či insekticidní účinnost, nebo další fungicidy. Sloučeniny podle vynálezu a prostředky je obsahující lze aplikovat přímo na listy, stonky, větve, semena nebo kořeny rostlin, nebo do půdy nebo jiného růstového prostředí, a lze je používat nejen k léčbě chorob, ale i profylakticky k ochraně rostlin nebo semen před napadením houbami.

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

Příklad 1

1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-3-methylbutan-2-ol

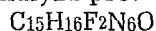


K roztoku 0,49 g (1,8 mmol) 2-(2,4-difluorfenyl)-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-yl]oxiranu ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 0,25 g (3,6 mmol) 1,2,4-triazolu a 0,25 g (1,8 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného. Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě 80 °C, pak se rozpouštědlo odpaří, k odparku se přidá 100 ml vody a směs se extrahuje třikrát vždy 30 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vždy 20 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na nečistý pevný produkt o hmotnosti 0,73 g.

Tento produkt se vyčistí velmi rychlou chromatografií (flash chromatography) na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh) za použití methylenchloridu obsahujícího postupně se zvyšující množství methanolu (od 1 do 5 %) jako elučního činidla. Z příslušných

frakcí se po odpaření získá olejovitý materiál, který krystalizací z diisopropyletheru poskytne 0,36 g (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 155 až 157 °Celsia.

Analýza pro:



vypočteno:

53,9 % C, 4,8 % H, 25,1 % N,

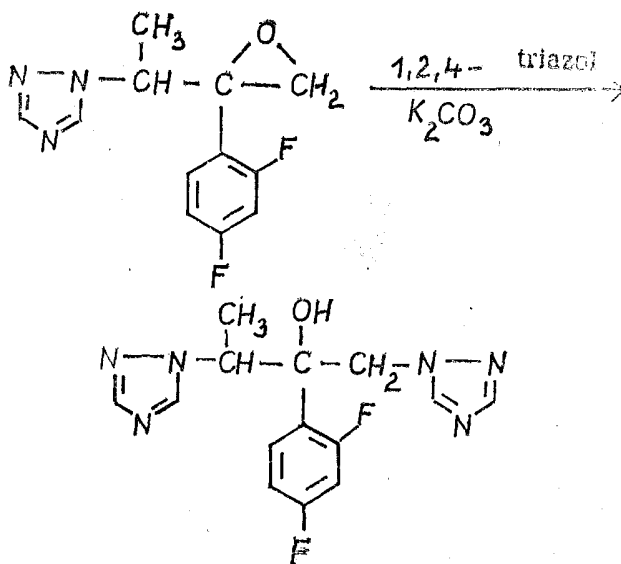
nalezeno:

53,6 % C, 4,8 % H, 24,9 % N.

Údaje zjištěné při NMR spektrometrii a hmotnostní spektrometrii potvrzují uváděnou strukturu produktu.

Příklad 2

1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)butan-2-ol

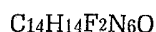


K roztoku 0,5 g (1,9 mmol) 2-(2,4-difluorfenyl)-2-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]oxiranu ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 0,27 g (3,8 mmol) 1,2,4-triazolu a 0,27 g (1,9 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá za míchání na 85 °C, pak se rozpouštědlo odpaří, k odparku se přidá 100 ml vody a směs se extrahuje třikrát vždy 30 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vždy 20 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na nečistý pevný produkt o hmotnosti 0,6 g.

Tento produkt se vyčistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu, za použití methylenchloridu obsahujícího postupně se zvyšující množství methanolu (od 1 do 5 %) jako elučního činidla. Z příslušných

frakcí se po překrystalování z isopropanolu poskytne 0,42 g (výtěžek 60 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, tající při 186 až 188 stupních Celsia.

Analýza pro:



vypočteno:

52,5 % C, 4,4 % H, 26,2 % N,

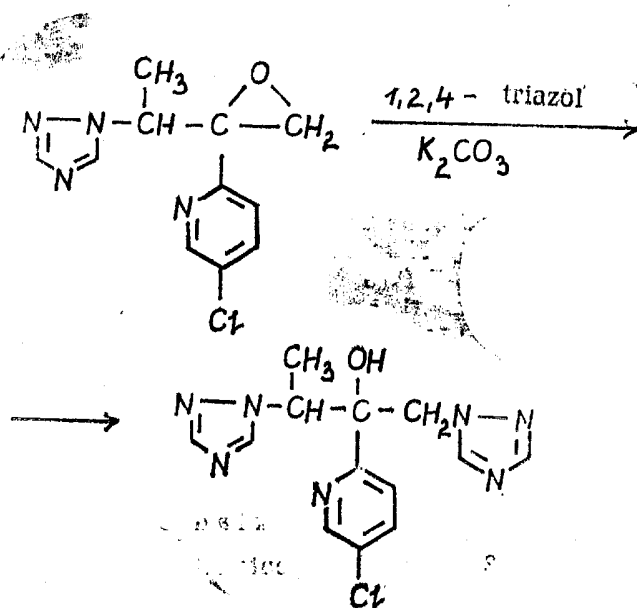
nalezeno:

52,4 % C, 4,5 % H, 26,5 % N.

Údaje zjištěné pro NMR a hmotnostní spektrometrii potvrzují uvedenou strukturu produktu.

Příklad 3

1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-chlorpyrid-2-yl)butan-2-ol



K roztoku 70 mg (0,28 mmol) 2-(5-chlorpyrid-2-yl)-2-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]-oxiranu v 5 ml dimethylformamidu se přidá 39 mg (0,56 mmol) 1,2,4-triazolu a 39 mg (0,28 mmol) bezvodého uhličitanu draselného. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá za míchání na 80 °C, pak se rozpouštědlo odpaří, k odparku se přidá 20 ml vody a směs se extrahuje třikrát vždy 10 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vždy 5 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek o hmotnosti 100 mg. Tento produkt se čistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu, za použití methylenchloridu obsahujícího postupně se zvyšující množství methanolu (od 1 do 5 %) jako elučního činidla. Po odpaření příslušných frakcí se získá 25 mg (výtěžek 28,1 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 156 až 157 °C.

Údaje zjištěné při NMR spektroskopii a IČ spektroskopii potvrzují uváděnou strukturu produktu.

Příklad 4

1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-chlorfenyl)-3-methylbutan-2-ol

A.

4'-chlor-2-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propiofenon

K suspenzi natriumhydridu (480 mg 60% olejové disperze) ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C v dusíkové atmosféře přidají 2 g 4'-chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propiofenonu ve 30 ml suchého

ho tetrahydrofuranu. Po desetiminutovém míchání se přikape roztok 2,28 g methyljodidu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak přes noc při teplotě místnosti. Výsledná směs se zředí 20 ml vody, extrahuje se třikrát vždy 25 ml etheru, spojené organické extrakty se promyjí vodou a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii na 150 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu, hexanu a diethylaminu (50 : 50 : 3 objemově) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a zbytek se krystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se 1,68 g (výtěžek 84 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 118 až 119 °C.

Analýza pro:
 $C_{12}H_{12}ClN_3O$

vypočteno:
57,7 % C, 4,8 % H, 16,8 % N,

nalezeno:
57,8 % C, 4,9 % H, 16,9 % N.

Výchozí 4'-chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propiofenon se získá postupem popsaným v přípravě 6.

B.

2-(4-chlorfenyl)-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-prop-2-yl]oxiran

Směs 1,375 g 4'-chlor-2-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propiofenonu, 1,6 g trimethyl-

sulfoxoniumjodidu, 13,5 ml 5N vodného roztoku hydroxidu sodného, 80 mg cetrimidu a 30 ml 1,1,1-trichlorethanu se 24 hodiny zahřívá na 80 °C. Reakční roztok se ochladí, zředí se 30 ml methylenchloridu, organická vrstva se oddělí a vysuší se síranem hořečnatý. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii na 100 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu, hexanu a diethyaminu (40 : 60 : 3 objemově) jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a po odpaření se z nich ve výtěžku 1,15 g (79 %) získá olejovitý oxiran uvedený v názvu.

Hmotnostní spektrum pro:

$C_{13}H_{14}ClN_3O$

vypočteno m/e 263 (M^+),
nalezeno m/e 263 (M^+).

C.

1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-chlorfenyl)-3-methylbutan-2-ol

Směs 1,1 g 2-(4-chlorfenyl)-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-yl]oxiranu, 2 g 1,2,4-triazolu, 5 g uhličitanu draselného a 25 ml su-

chého dimethylformamidu se v dusíkové atmosféře 16 hodin zahřívá na 80 °C. Reakční směs se ochladí, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje xylemem a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se dvakrát azeotropicky destiluje vždy se 30 ml xylenu a zbytek se rozřepe mezi 50 ml methylenchloridu a 50 ml vody. Vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 50 ml methylenchloridu, spojené organické fáze se promyjí 50 ml vody a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii na 150 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a nenasyceného vodného roztoku amoniaku (93 : 7 : 1 objemově) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a odparek se krystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se 983 mg (výtěžek 71 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 128 až 129 °C.

Analýza pro:

$C_{15}H_{17}ClN_6O$

vypočteno:

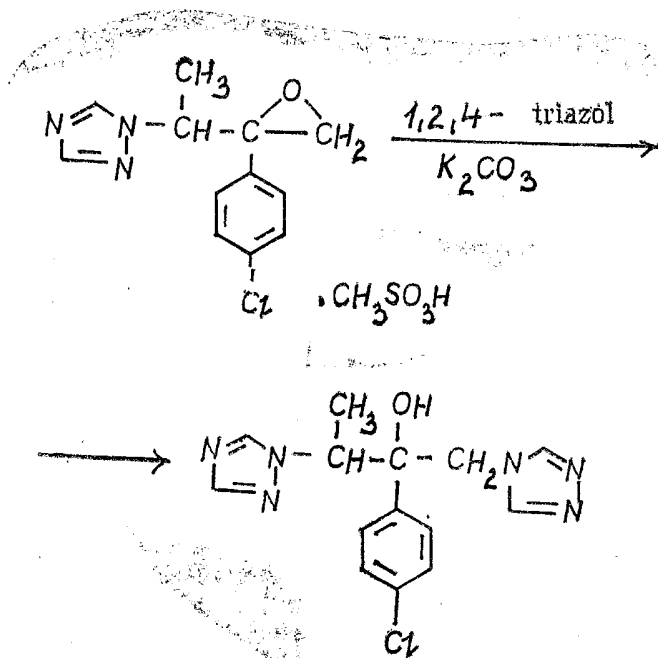
54,1 % C, 5,1 % H, 25,3 % N,

nalezeno:

54,1 % C, 5,2 % H, 25,4 % N.

Příklad 5

Příprava 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-chlorfenyl)butan-2-olu

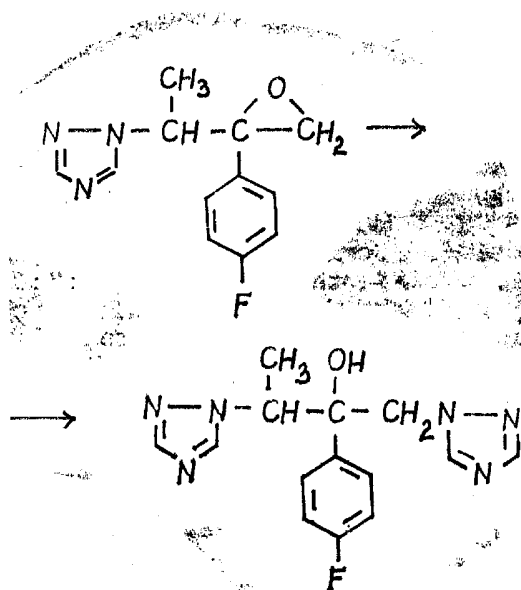


1,82 g 2-(4-chlorfenyl)-2-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]oxiran-methansulfonátu se nechá reagovat s 2 g 1,2,4-triazolu a 3,4 g uhličitanu draselného ve 30 ml dimethylformamidu za obdobných reakčních podmínek jako při práci postupem podle našeho souvisejícího československého patentového spisu č. 241 098.

Rovněž extrakce a izolace produktu se provádí analogickým způsobem. Získá se 796 mg isomerního páru 1 (teplota tání 112 až 113 °C) a 70 mg isomerního páru 2 (teplota tání 50 až 52 °C).

Příklad 7

Příprava 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-2-yl)-2-(4-fluorfenyl)butan-2-olu



K roztoku 0,5 g (2,1 mmol) 2-(4-fluorfenyl)-2-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]oxiranu ve 30 ml dimethylformamidu se přidá 0,29 g (4,2 mmol) 1,2,4-triazolu a 0,29 g (2,1 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného. Reakční směs se za míchání 3 hodiny zahřívá na 85 °C, pak se rozpouštědlo odpaří, k odparku se přidá 65 ml vody a směs se extrahuje třikrát vždy 20 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vždy 10 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek o hmotnosti 1,1 g.

Tento pryskyřičnatý zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh) za použití methylenchloridu obsahujícího postupně se zvyšující množství methanolu (od 5 do 10 %) jako elučního činidla. Po odpaření příslušných frakcí se získá 318 mg (výtěžek 49,1 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 103 až 106 °C.

Analýza pro:
C₁₄H₁₅FN₆O

vypočteno:

55,3 % C, 5,0 % H, 27,8 % N,

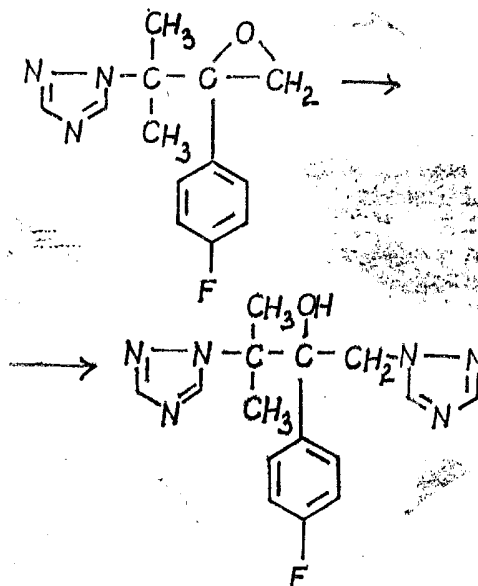
nalezeno:

55,6 % C, 5,0 % H, 27,7 % N.

Podle NMR a hmotnostních spekter odpovídá struktura produktu shora uvedenému názvu.

Příklad 8

Příprava 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-fluorfenyl)-3-methylbutan-2-olu



K roztoku 1,0 g (4,0 mmol) 2-(4-fluorfenyl)-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-yl]oxiranu v 50 ml dimethylformamidu se přidá 0,56 g (8,0 mmol) 1,2,4-triazolu a 0,56 g (4,0 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného. Reakční směs se 19 hodin zahřívá za míchání na 80 °C, pak se rozpouštědlo odpaří, k odparku se přidá 75 ml vody a směs se extrahuje třikrát vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vždy 30 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na nečistý pryskyřičnatý produkt o hmotnosti 1,15 gramu.

Tento produkt se čistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh) za použití methylenchloridu a 5% methanolu v methylenchloridu jako elučních činidel. Z příslušných frakcí se odpařením získá pevný materiál, který po překrystallování z diisopropyletheru a isopropylalkoholu poskytne 0,4 g (výtěžek 31,9 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 156 až 158 °C.

Analýza pro:
C₁₅H₁₇FN₆O

vypočteno:

57,1 % C, 5,3 % H, 26,4 % N,

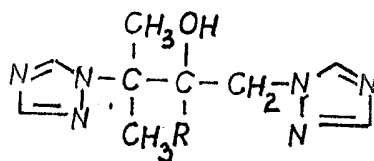
nalezeno:

56,9 % C, 5,4 % H, 26,6 % N.

Hodnoty NMR a hmotnostních spekter odpovídají uváděné struktuře produktu.

Příklady 9 a 10

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



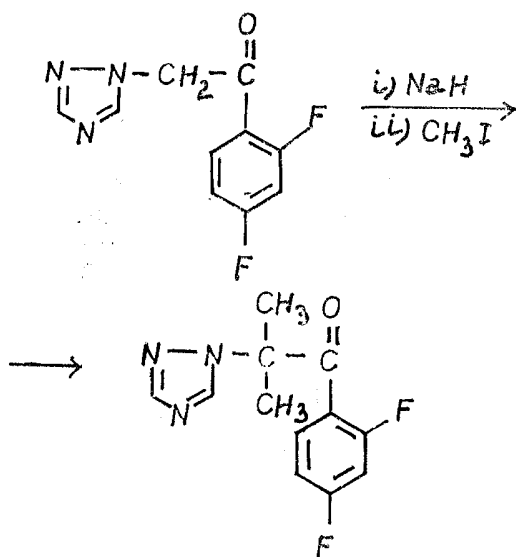
příklad č.	R	teplota tání (°C)	Analýza (%)		
			nalezeno C	H	(vypočteno) N
9		153 až 155	41,3 (41,35)	4,4 (4,5)	23,7 (24,1)
10		156 až 158	48,9 (49,0)	4,5 (4,4)	22,5 (22,9)

Výrobu určitých výchozích materiálů ilustrují následující přípravy.

Příprava 1

(A)

2',4'-difluor-2-methyl-2-{1H-1,2,4-triazol-1-yl}propiofenon



K roztoku 3,7 g (16,6 mmol) 2',4'-difluor-2-{1H-1,2,4-triazol-1-yl}acetofenonu v 70 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na 5 °C, se

za míchání přidá 1,58 g 50% olejové disperze natriumhydridu (33,2 mmol natriumhydridu). Po 30 minutách se během 5 minut přidá 5,2 g (36,5 mmol) methyljodidu a v míchání se pokračuje 20 hodin při teplotě místnosti.

Reakční směs se vylije do 150 ml vody s ledem a extrahuje se třikrát vždy 50 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí se třikrát vždy 20 ml vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření se získá 4,6 g nečistého pevného zbytku, který se vyčistí velmi rychlou sloupcovou chromatografií za mírného tlaku (14 kPa), na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh), za použití etheru jako elučního činidla.

Z příslušných frakcí se po odpaření získá pevný zbytek, který po překrystalování ze směsi cyklohexanu a n-pentanu poskytne 1,5 g čisté sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 45 až 47 °C. Výtěžek produktu činí 36,3 %.

Analýza pro:
 $C_{12}H_{11}F_2N_3O$

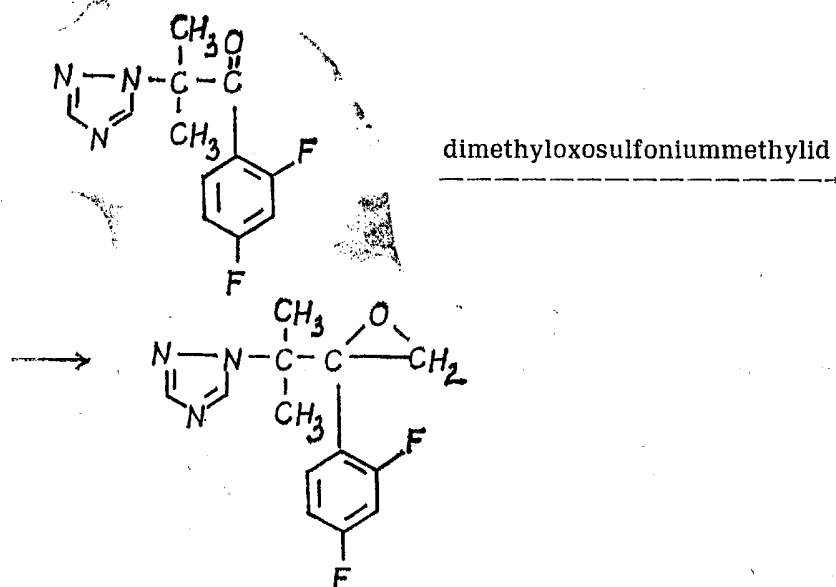
vypočteno:
57,4 % C, 4,4 % H, 16,7 % N,

nalezeno:
57,6 % C, 4,1 % H, 16,4 % N.

NMR, IČ a hmotnostní spektra odpovídají uvedené struktuře produktu.

(B)

2-(2,4-difluorfenyl)-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-yl]oxiran



K směsi 1,45 g (5,8 mmol) 2',4'-difluor-2-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propiofenonu, 2,10 g (9,6 mmol) trimethylsulfoxoniumjodidu a 0,16 g cetrimidu se přidá 50 ml 1,1,1-trichlorethanu a 50 ml 20% vodného hydroxidu sodného. Reakční směs se za intenzivního míchání 3 hodiny vaří pod zpětných chladičem, pak se organická vrstva oddělí, promyje se třikrát vždy 30 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek o hmotnosti 2,25 g. Tento produkt se vyčistí velmi rychlou chromatografií na sloupci 15 g silikagelu (230 až 400 mesh) za použití n-pentanu obsahujícího postupně se zvyšující množství methylenchloridu (od 0 do 50 %) jako elučního činidla, za mírného tlaku (14 kPa). Příslušné frakce se odpaří a pevný odparek se překrystaluje ze směsi cyklohexanu a n-pentanu. Získá se 0,52 g (výtěžek 33,8 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 76 až 78 °C.

Analýza pro:

 $C_{13}H_{13}F_2N_3O$

vypočteno:

58,8 % C, 4,9 % H, 15,8 % N,

nalezeno:

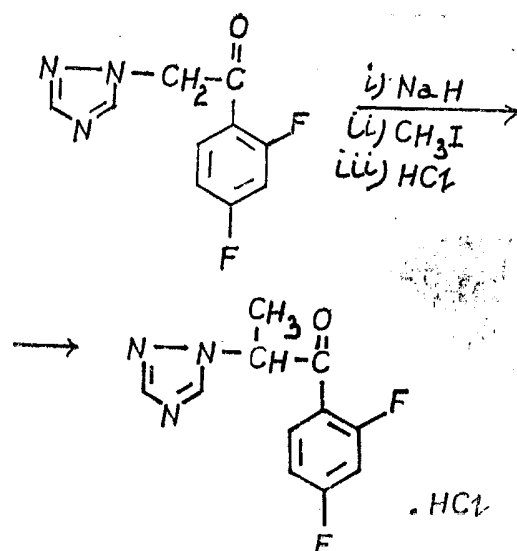
58,9 % C, 4,9 % H, 15,8 % N.

Hodnoty NMR a hmotnostních spekter potvrzují strukturu produktu.

Příprava 2

(A)

2',4'-difluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propiofenon-hydrochlorid



K roztoku 4 g (17,9 mmol) 2',4'-difluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetofenonu v 75 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na 5 °C, se za míchání přidá 0,86 g 50% olejové disperze natriumhydridu (17,9 mmol). Po 20 minutách se během 5 minut přidá 2,8 g (19,7 mmol) methyljodidu a v míchání se pokračuje 19 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije do 100 ml vody s ledem a extrahuje se třikrát vždy 30 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vždy 40 ml vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření se získá 4,7 g olejovitého zbytku, který se čistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh), za použití etheru jako elučního činidla a za mírného tlaku

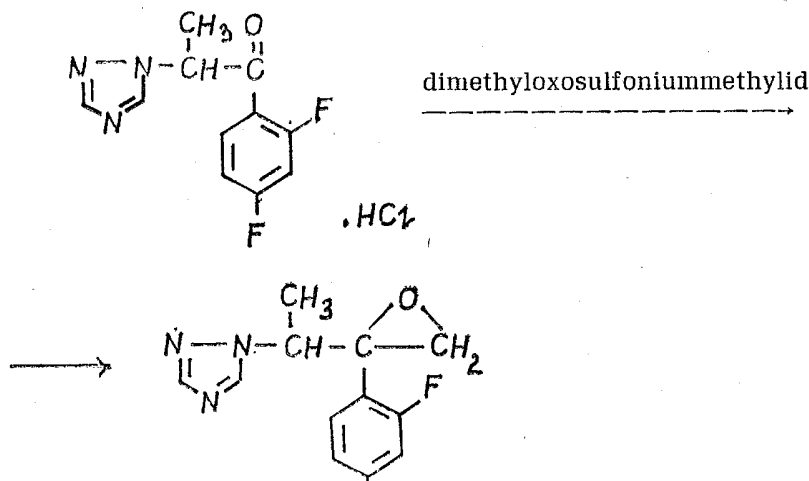
(14 kPa). Příslušné frakce se spojí, odpaří se na objem 50 ml a do zbytku se uvádí plyný chlorovodík. Vzniklý hydrochlorid se odfiltruje a po překrystalování z isopropanolu poskytne 1,66 g (výtěžek 33,9 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu ve formě jemných krystalů tajících při 147 až 150 °C.

Analýza pro:

$C_{11}H_9F_2N_3O \cdot HCl$

(B)

2-(2,4-difluorfenyl)-2-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]oxiran



K směsi 1,36 g (5,0 mmol) 2',4'-difluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propiofenon-hydrochloridu, 1,32 g (6,0 mmol) trimethylsulfoxoniumjodidu a 0,15 g cetrimidu se přidá 25 mililitrů 1,1,1-trichlorethanu a 25 ml 20% vodného roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se za intenzivního míchání 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Oddělená organická fáze se promyje třikrát vždy 10 ml vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření se získá 1,6 gramu pryskyřičnatého zbytku, který se vyčistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh) za mírného tlaku (14 kPa) a za použití etheru obsahujícího postupně se zvyšující množství ethanolu (od 1 do 5 %) jako elučního činidla. Příslušné frakce se odpaří a pevný odparek se překrystaluje z cyklohexanu. Získá se 0,6 gramu (výtěžek 39,5 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající při 85 až 87 °C.

Analýza pro:

$C_{12}H_{11}F_2N_3O$

vypočteno:

48,3 % C, 3,7 % H, 15,4 % N,

nalezeno:

48,1 % C, 3,5 % H, 15,7 % N.

NMR, IČ a hmotnostní spektra potvrzují uváděnou strukturu produktu.

vypočteno:

57,4 % C, 4,4 % H, 16,7 % N,

nalezeno:

57,3 % C, 4,4 % H, 16,8 % N.

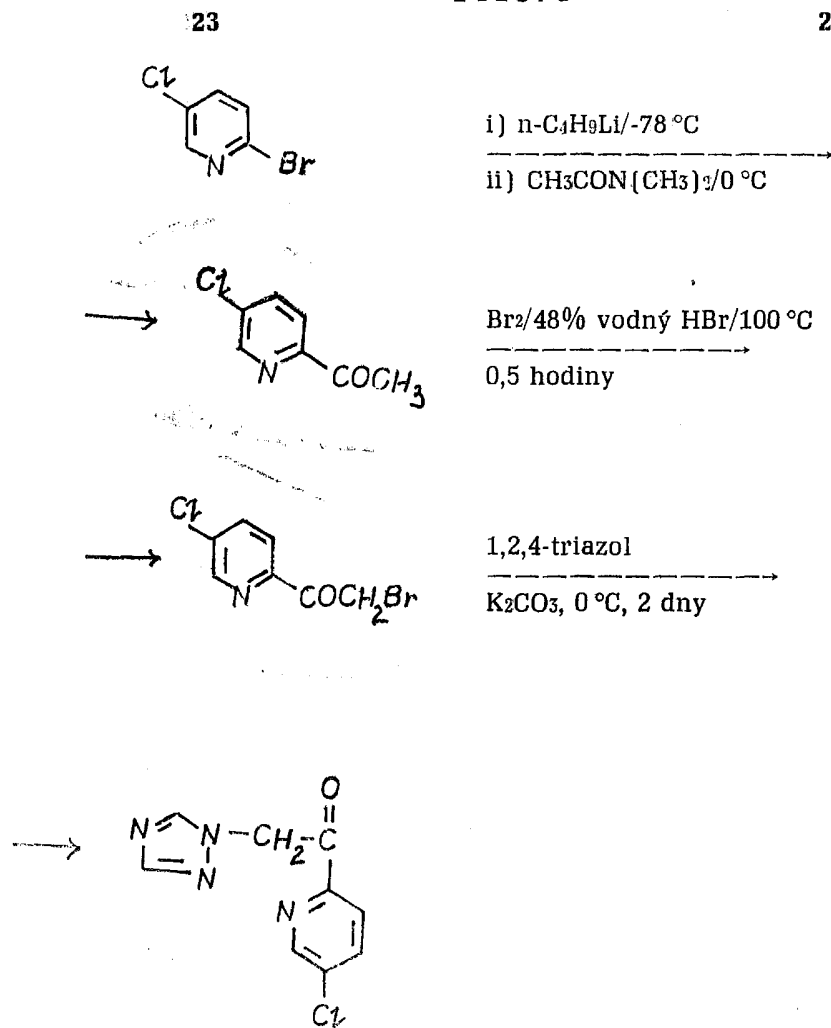
NMR, IČ a hmotnostní spektra potvrzují uvedenou strukturu produktu.

Příprava 3

(A)

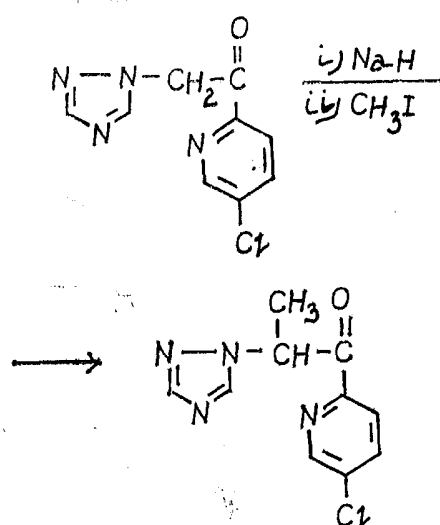
2-[2-[1H-1,2,4-triazol-1-yl]acetyl]-5-chlorpyridin

Tento meziprodukt se připraví běžným způsobem podle následujícího reakčního schématu:



(B)

2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionyl]-5-chloropyridin



K roztoku 1 g 2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-acetyl]-5-chloropyridinu (4,5 mmol) v 60 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na $5\text{ }^\circ\text{C}$, se za míchání přidá 0,32 g 50% olejové disper-

ze natriumhydridu (6,7 mmol natriumhydridu). Po 40 minutách se během 5 minut přidá 0,7 g (4,9 mmol) methyljodidu a v míchání se pokračuje 20 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije do 100 ml vody s ledem a extrahuje se třikrát vždy 30 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vždy 30 ml vody a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se odpaří na olejovitý zbytek o hmotnosti 1,2 g.

Tento produkt se čistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh) za mírného tlaku (14 kPa) a za použití etheru jako elučního činidla. Odpařením příslušných frakcí se získá 0,22 g (výťažek 20,7 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě krystalické látky o teplotě tání 99 až $101\text{ }^\circ\text{C}$.

Analýza pro:

 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$

vypočteno:

50,8 % C, 3,8 % H, 23,7 % N,

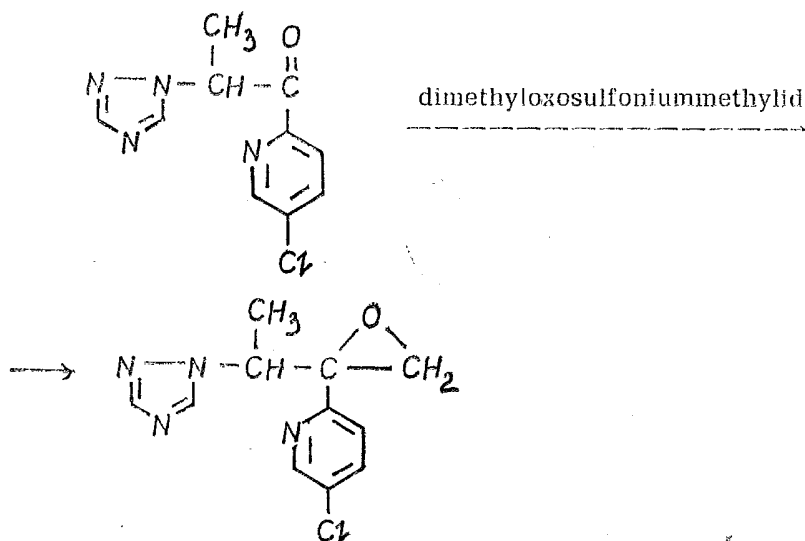
nalezeno:

50,7 % C, 3,8 % H, 23,8 % N.

NMR a hmotnostní spektra odpovídají uváděné struktuře produktu.

(C)

2-[5-chlorpyrid-2-yl]-2-[1-(1H-1,2,4 triazol-1-yl)ethyl]oxiran



K směsi 0,17 g (0,71 mmol) 2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionyl]-5-chlorpyridinu, 0,19 gramu (0,85 mmol) trimethylsulfoxoniumjodidu a 0,02 g cetrimidu se přidá 10 ml 1,1,1-trichlorethanu a 10 ml 20% vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se za intenzivního míchání 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Organická fáze se oddělí, promyje se třikrát vždy 5 ml vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření se získá 0,13 g pryskyřičnatého zbytku.

Tento produkt se čistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh) za mírného tlaku (14 kPa) a za použití etheru obsahujícího postupně se zvyšující

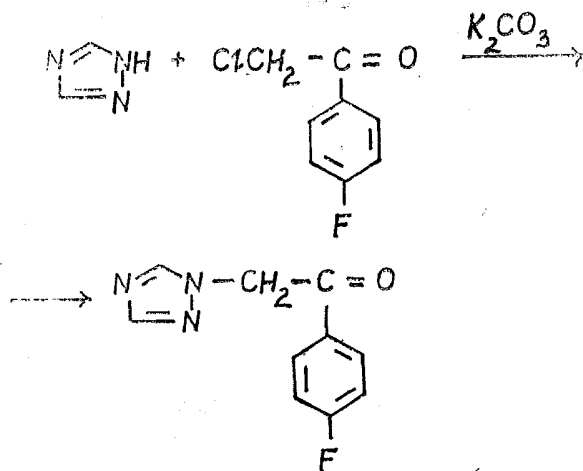
množství ethanolu (od 1 do 5 %) jako elučního činidla. Po odpaření příslušných frakcí se získá 0,07 g (výtěžek 39,5 %) složeniny uvedené v názvu, ve formě jemně krystalické pevné látky o teplotě tání 101 až 104 °C.

NMR a IČ spektra odpovídají uvedené struktuře produktu.

Příprava 4

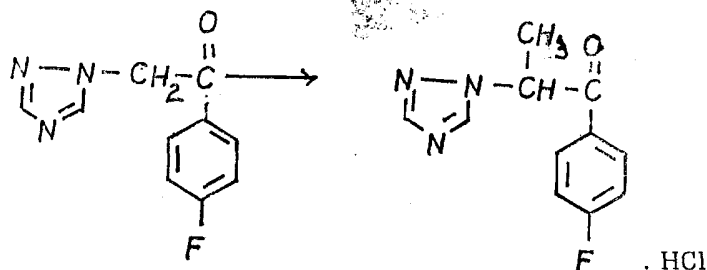
(A)

Příprava 4'-fluor-2-[1H-1,2,4-triazol-1-yl]-acetofenonu



Alkylací 14 g 1,2,4-triazolu 8,6 g 2-chlor-4'-fluoracetofenonu v přítomnosti 20 g uhlí-
čitanu draselného ve 150 ml suchého ace-
tonu se získá sloučenina uvedená v názvu,
která po krystalizaci z vody taje při 134 °C.
Výtěžek činí 5,4 g.

Analýza pro:
 $C_{10}H_8FN_3O$



K roztoku 2,05 g (10 mmol) 4'-fluor-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-yl)acetofenonu ve 40 ml tet-
rahydrofuranu se při teplotě 5 °C za míchá-
ní přidá 0,53 g 50% olejové disperze na-
triumhydridu (11 mmol natriumhydridu). Po
15 minutách se pak během 5 minut přidá
1,56 g (11 mmol) methyljodidu a v míchání
se pokračuje 19 hodin při teplotě místnosti.
Reakční směs se vylíje do 100 ml nasycené-
ho roztoku chloridu sodného a extrahuje se
tříkrát vždy 40 ml ethylacetátu. Organické
extrakty se spojí, promyjí se třikrát vždy 30
mililitry vody a vysuší se bezvodým síranem
hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se
získá 2,2 g nečistého oleje, který se vyčistí
sloupcovou chromatografií na silikagelu (230
až 400 mesh) za mírného tlaku (14 kPa) a
za použití etheru jako elučního činidla. Pří-
slušné frakce se odpaří, pryskyřičnatý zby-
tek se rozpustí ve 35 ml etheru a do roz-
toku se uvede plynný chlorovodík. Vzniklý
hydrochlorid se odfiltruje a po překrystalo-
vání z isopropanolu poskytne 1,38 g čisté
sloučeniny uvedené v názvu, tající při 141
až 145 °C. Výtěžek produktu činí 53,9 %.

Analýza pro:
 $C_{11}H_{10}FN_3O \cdot HCl$

vypočteno:
51,5 % C, 4,3 % H, 16,3 % N,

nalezeno:
51,7 % C, 4,3 % H, 16,4 % N.

NMR a hmotnostní spektra odpovídající
uváděné struktuře produktu.

(C)

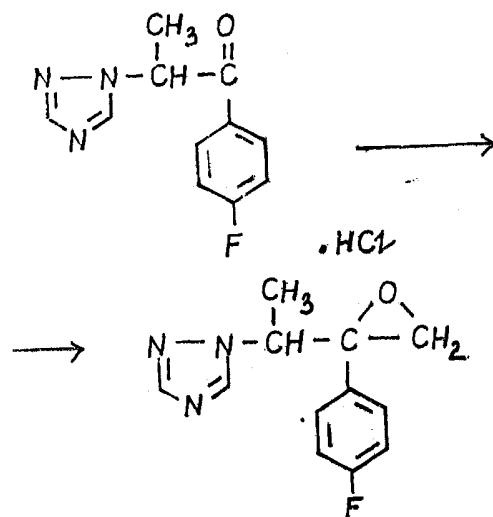
Příprava 2-(4-fluorfenyl)-2-[1-(1H-1,2,4-
-triazol-1-yl)ethyl]oxiranu

vypočteno:
58,5 % C, 3,9 % H, 20,5 % N,

nalezeno:
58,4 % C, 3,9 % H, 20,5 % N.

(B)

Příprava 4'-fluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-
propiofenon-hydrochloridu



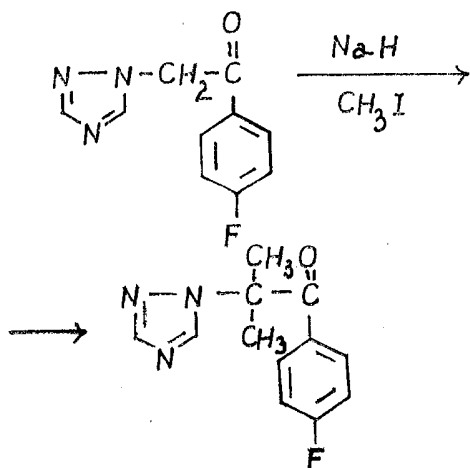
K směsi 1,1 g (4,3 mmol) 4'-fluor-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-yl)propiofenon-hydrochlori-
du, 1,6 g (7,7 mmol) trimethylsulfoxonium-
jodidu a 150 mg cetrimidu se přidá 25 ml
1,1,1-trichlorethanu a 25 ml 20% vodného
hydroxidu sodného. Reakční směs se za in-
tenzivního míchání 2 hodiny zahřívá k varu
pod zpětným chladičem, pak se organická
fáze oddělí, promyje se třikrát vždy 10 ml
vody a vysuší se bezvodým síranem hořeč-
natým. Po odpaření se získá 1,0 g (výtěžek
99 %) sloučeniny uvedené v názvu ve for-
mě pevné látky.

NMR a IČ spektra odpovídají uváděné
struktuře produktu.

Příprava 5

(A)

Příprava 4'-fluor-2-methyl-2-[1H-1,2,4-triazol-1-yl]propiofenonu



K roztoku 2,05 g (10 mmol) 4'-fluor-2-[1H-1,2,4-triazol-1-yl]acetofenonu ve 40 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 5 °C ze míchaní přidá 1,06 g 50% olejové disperze natriumhydridu (22 mmol natriumhydridu). Po 15 minutách se během 3 minut přidá 2,84 g (20 mmol) methyljodidu a v míchání se pokračuje 19 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a extrahuje se třikrát vždy 40 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí se třikrát vždy 30 mililitry vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se získá 2,0 g nečisté pevné látky, která se čistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu (230 až 400 mesh) za mírného tlaku (14 kPa) a za použití etheru jako elučního činidla. Příslušné frakce se odpaří a pevný odparek se překrystaluje z cyklohexanu. Získá se 0,76 g (výtěžek 32,6 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 111 až 112 °C.

Analýza pro:
C₁₂H₁₂FN₃O

vypočteno:

61,8 % C, 5,2 % H, 17,8 % N,

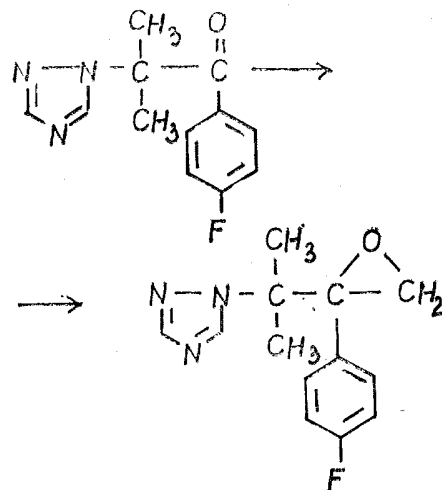
nalezeno:

61,8 % C, 5,2 % H, 18,0 % N.

NMR a hmotnostní spektra odpovídají uvedenému struktuře produktu.

(B)

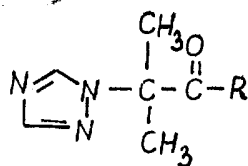
Příprava 2-(4-fluorfenyl)-2-[2-[1H-1,2,4-triazol-1-yl]prop-2-yl]oxiranu

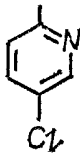
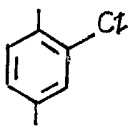


K směsi 0,75 g (3,2 mmol) 4'-fluor-2-methyl-2-[1H-1,2,4-triazol-1-yl]propiofenonu, 1,16 g (5,3 mmol) trimethylsulfoxoniumjodidu a 100 mg cetrimidu se přidá 30 ml 1,1,1-trichlorethanu a 30 ml 20% vodného hydroxidu sodného. Reakční směs se za intenzivního míchání 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se organická vrstva oddělí, promyje se třikrát vždy 20 ml vody a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se odpaří. Získá se 0,7 g (výtěžek 88,3 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

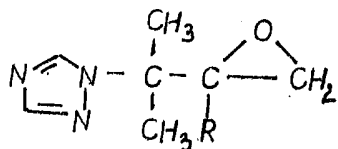
NMR a IČ spektra odpovídají uvedené struktuře produktu.

Analogickým způsobem jako ve shora uvedených částech (A) se z příslušných výchozích látek připraví následující ketony:



R	teplota tání (°C)	C	Analýza (%) nalezeno (vypočteno) H	N
	91 až 93	52,5 (52,7)	4,3 (4,4)	22,6 (22,35)
 Cl · HCl	117 až 120	45,0 (45,0)	3,8 (3,7)	13,1 (13,3)

Analogickým způsobem jako ve shora uvedené části (B) se z výše popsaných ketonů připraví oxirany následujícího obecného vzorce, které nebyly detailněji charakterizovány:

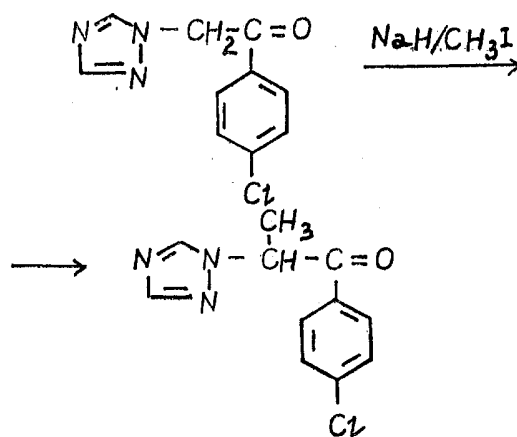


R znamená 5-chlor-2-pyridylovou skupinu a 2,4-dichlorofenylovou skupinu.

Příprava 6

(A)

Příprava 4'-chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propiofenonu

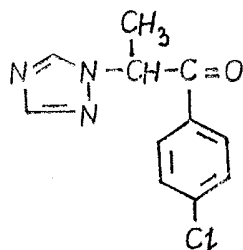


Alkylací 3 g 4'-chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetofenonu [viz DE-OS 2 431 407] působením 2,05 g methyljodidu v přítomnosti 550 miligramů 60% (hmotnostní procenta) ole-

jové disperze natriumhydridu v 50 ml tetrahydrofuranu se získá 2,4 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 85 °C a charakterizované spektroskopicky.

(B)

Příprava 2-[4-chlorfenyl]-2-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]oxiran-methansulfonátu

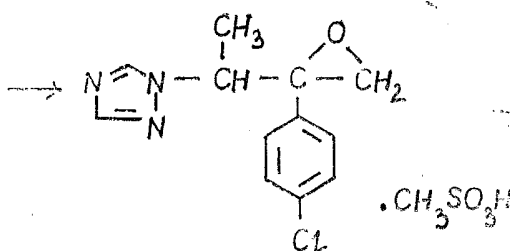


Hmotnostní spektrum pro:
 $C_{11}H_{10}ClN_3O$

vypočteno m/e 234 (M^+),
nalezeno m/e 234 (M^+), 139, 111.

i) trimethylsulfoxoniumjodid, cetrimid, 20%
vodný hydroxid sodný

ii) CH_3SO_3H



Sloučenina uvedená v názvu se získá analogickým způsobem jako v přípravě 5 (B) za použití 2,35 g 4'-chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propiofenonu, 2,72 g trimethylsulfoxoniumjodidu, 150 mg cetrimidu, 30 ml 1,1,1-trichlorethanu a 25 ml 20% vodného hydroxidu sodného. Zbytek po odpaření organické vrstvy se rozpustí ve 25 ml acetonu a k roztoku se přidá 0,8 g methansulfonové kyseliny, čímž se vysráží 2,05 g methansulfonátu uvedeného v názvu. Produkt taje při 154 až 155 °C a byl charakterizován spektroskopicky.

Hmotnostní spektrum pro:
 $C_{12}H_{12}ClN_3O$

vypočteno m/e 249 (M^+)

nalezeno m/e 249 (M^+), 233, 180, 153, 125, 96, 82.

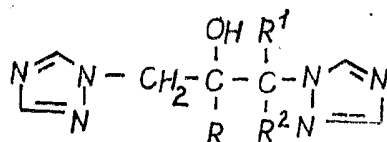
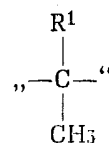
V následujícím přehledu jsou uvedeny hodnoty PD_{50} (mg/kg; orální podání) zjištěné pro některé sloučeniny podle vynálezu při shora popsaném testu na myších infikovaných *Candida albicans*.

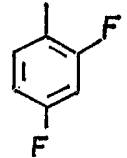
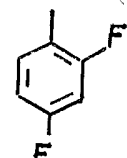
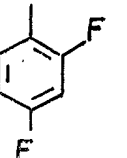
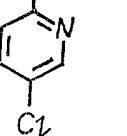
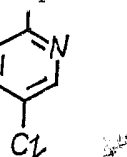
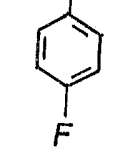
Produkt z příkladu č.	PD_{50} (mg/kg)
1	0,4
2	0,1
3	0,2
4	0,2
5 (diastereomerní pár 1)	0,1
5 (diastereomerní pár 2)	0,3
6	0,1
7	0,3
8	0,5
9	1,6

Při testu účinnosti proti systemické aspergiloze u myší se postupuje tak, že se myši infikují kmenem *Aspergillus flavus* intravenózní injekcí do ocasní žíly. Neošetřené (kontrolní) myši po infikaci *Aspergillus flavus* normálně uhynou během 5 až 10 dnů. Každá testovaná sloučenina se aplikuje skupině infikovaných myší orálně v dávce 20 miligramů na kilogram, a to za 1 hodinu a za 4 hodiny po infikaci, a pak dvakrát denně po 4 následující dny. Zjišťuje se zvýšení průměrné doby přežití (PDP) ošetřených myší v porovnání s kontrolní skupinou myší infikovaných ve stejné době tímto kmenem.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují neočekávatelnou účinnost proti důležitému kmeni *Aspergillus flavus*. V následujícím přehledu jsou uvedeny dosažené výsledky v porovnání s výsledky docílenými při aplikaci analogických sloučenin obsahujících v řetězci seskupení „—CH₂—“

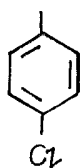
(viz zveřejněnou britskou přihlášku vynálezu č. 2 078 719A) namísto seskupení



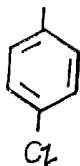
R	R ¹	R ²	zvýšení PDP {dny}
 (produkt z příkladu 2)	H	CH ₃	+20
 (produkt z příkladu 1)	CH ₃	CH ₃	+13
 (produkt z příkladu 3)	H	H	+ 4,5
 (produkt z příkladu 3)	H	CH ₃	+ 7
 (produkt z příkladu 7)	H	CH ₃	+ 5,4
 (produkt z příkladu 8)	CH ₃	CH ₃	+ 9,6

R	R ¹	R ²	zvýšení PD ₅₀ (dnů)
	H	H	+ 1
	H	CH ₃	+18,6

(diastereomer 1 z příkladu 5)

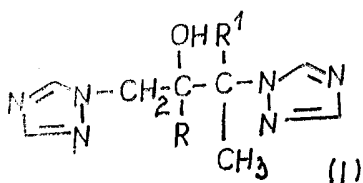


(produkt z příkladu 4)



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Fungicidní prostředek k ochraně rostlin, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I

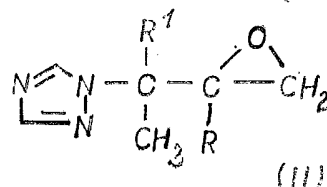


ve kterém

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu, jodu a trifluormethylovou skupinu, nebo znamená 5-chlor-pyrid-2-yllovou skupinu a

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo její zemědělsky upotřebitelnou sůl, společně se zemědělsky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

2. Způsob výroby účinných látek obecného vzorce I podle bodu 1 a jejich solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R a R¹ mají shora uvedený význam, nechá reagovat s 1,2,4-triazolem nebo s jeho solí s bází, načež se popřípadě získaný produkt převede na sůl.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R¹ znamená methylovou skupinu a R znamená 4-chlorfenylovou skupinu.

4. Způsob podle libovolného z bodů 2 a 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí za použití 1,2,4-triazolu v přítomnosti uhličitanu draselného.

5. Způsob podle libovolného z bodů 2 a 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí za použití soli 1,2,4-triazolu s alkalickým kovem.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená 4-fluorfenylovou, 4-chlorfenylovou, 4-bromfenylovou, 4-jodfenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 2-chlorfenylovou, 2,4-dichlorfenylovou, 2,4-difluorfenylovou, 2-chlor-4-fluorfenylovou, 2-fluor-4-chlorfenylovou, 2,5-difluorfenylovou, 2,4,6-trifluorfenylovou, 4-brom-2,5-difluorfenylovou nebo 5-chlorpyrid-2-ylovou skupinu, a R¹ má význam jako v bodu 1.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím,

že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená 2,4-difluorfenylovou, 2,4-dichlorfenylovou, 4-fluorfenylovou, 4-chlorfenylovou nebo 5-chlorpyrid-2-ylovou skupinu, a R¹ má význam jako v bodu 1.

8. Způsob podle bodu 1, k výrobě 1,3-bis-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-chlorfenyl)-3-methylbutan-2-olu, vyznačující se tím, že se 2-(4-chlorfenyl)-2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-prop-2-yl]oxiran nechá reagovat s 1,2,3-triazolem v přítomnosti uhličitanu draselného.