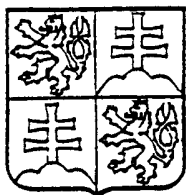


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00044-92

(13) A3

(22) 08.01.92

(32) 10.01.91

(31) 91/00505

(33) GB

(40) 15.07.92

5(51) C 07 D 211/14.
401/06.
401/04.
417/04.
417/06.
A 01 N 43/40

(71) SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V., The Hague, NL

(72) Carter Paul Andrew, Ingelheim, DE
Tapp Steven James, Faversham, GB
Daniels Nicholas John, Sittingbourne, GB

(54) Piperidinové deriváty, způsob jejich výroby a použití

(57) Popisují se piperidinové deriváty obecného vzorce I nebo jejich adiční soli s kyselinou, kde R představuje, případně substituované, alkyl, cykloalkyl, aryl nebo heterocyklylovou skupinu, R¹ představuje, případně substituované, alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, aryl nebo heterocyklylovou skupinu, m₂ představuje celé číslo od 0 do 3 a každý z R² a R³ je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atomy vodíku, alkylové a fenylové skupiny, s podmínkou, že R nepředstavuje 4-terc.butylfenylovou skupinu, způsob výroby těchto sloučenin, směsi obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití jako fungicidů.

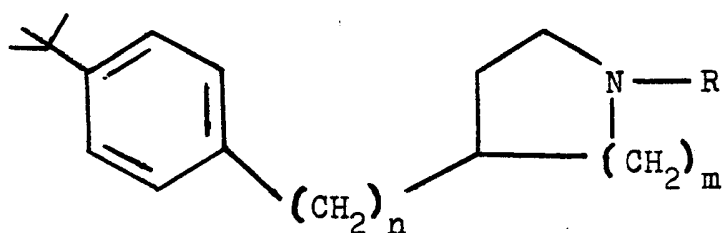
Piperidinové deriváty, způsob jejich výroby a použití

Oblast techniky

Vynález se týká určitých piperidinových derivátů, způsobů jejich výroby, směsí obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití jako fungicidů.

Dosavadní stav techniky

DE-A-3614907 uvádí sloučeniny obecného vzorce



ve kterém R představuje C_{1-20} alkyl, C_{2-20} alkoxyalkyl, C_{2-20} hydroxyalkyl, C_{3-12} cykloalkyl, C_{4-20} alkylcykloalkyl, C_{4-20} cykloalkylalkyl, aryl, halogenaryl, C_{7-20} aralkyl, C_{7-20} halogenaralkyl nebo C_{7-20} aryloxyalkyl,

m je 1 nebo 2 a

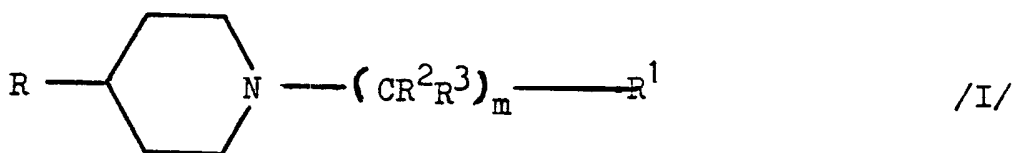
n je 0 nebo 1,

z nichž některé, jak se uvádí, vykazují lepší účinnost než Fenpropimorph vůči určitým fytopatogenním houbám. Sloučeniny, ve kterých m je 2, to je piperidinové deriváty substituované v polohách 1 a 4 a kde n je 0, jsou uváděny jako zvlášť výhodné.

Podstata vynálezu

Nyní bylo objeveno, že určité jiné piperidinové deriváty, substituované v polohách 1 a 4, ale ne v poloze 4 substituentem obsahujícím 4-terc.butylfenylovou skupinu, jsou vysoce účinné vůči určitým fytopatogenním houbám.

Podle předloženého vynálezu je vytvořena sloučenina obecného vzorce I



nebo její adiční sůl s kyselinou, ve kterém R představuje případně substituovanou alkylovou, cykloalkylovou, arylovou nebo heterocyklylovou skupinu, R¹ představuje případně substituovanou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, arylovou nebo heterocyklylovou skupinu, m představuje celé číslo od 0 do 3, a každý ze substituentů R² a R³ je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atomy vodíku, alkylové a fenylové skupiny, s výhradou, že R nepředstavuje 4-terc.butylfenylovou skupinu.

Když sloučeniny tohoto vynálezu obsahují alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou substituční skupinu, může být tato skupina lineární nebo rozvětvená a může obsahovat až 12, výhodně až 8 a zejména až 6 atomů uhlíku. Cykloalkylová skupina může obsahovat 3 až 8, výhodně 3 až 6 atomů uhlíku.

Arylová skupina může být jakákoli aromatická uhlovodíková skupina, zejména fenylová nebo naftylová skupina. Heterocyklylová skupina může být jakýkoli nasycený nebo nenasycený kruhový systém, obsahující alespoň 1 heteroatom, přičemž pěti a šestičlenné kruhy jsou zvláště výhodné.

Když jakýkoli z předcházejících substituentů má být případně substituován, substituční skupiny, které jsou případně přítomny, mohou být jednou skupinou nebo více skupinami z těchto, které se obvykle používají při vývoji pesticidních sloučenin a/nebo modifikaci těchto sloučenin pro ovlivnění jejich struktury/účinnosti, stálosti, penetrace nebo jiné vlastnosti.

Specifické příklady těchto substituentů zahrnují například halogenové atomy, skupiny nitro, kyan, hydroxyl, alkyl, halogenalkyl, alkoxy, halogenalkoxy, amino, alkylamino, di-alkylamino, formyl, alkoxykarbonyl, karboxyl, alkanoyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, karbamoyl, alkylamido, fenyl, halogenfenyl a fenoxý. Když kterýkoli z těchto předcházejících substituentů představuje nebo obsahuje alkylovou substituční skupinu, může to být skupina lineární nebo rozvětvená a může obsahovat až 12, výhodně až 6, zejména až 4 atomy uhlíku.

Je výhodné, když R představuje naftylovou skupinu nebo fenylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, skupiny nitro, kyan, hydroxyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di- C_{1-4} alkylamino, formyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl, karboxyl, a fenyl.

Výhodněji R představuje naftylovou nebo fenylovou skupinu případně substituovanou halogenem, zejména fluorem, chromem nebo bromem nebo nitroskupinou, C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxy, amino nebo fenylovou skupinou.

Je výhodné, když R^1 představuje C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkinyl, C_{3-8} cykloalkyl, naftyl, fenyl, pyridyl, nebo thiazolyl, přičemž každá tato skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenvých atomů, nitro, kyan, hydroxyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di- C_{1-4} alkylamino, alkylamino di formyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl, karboxyl, fenyl, halogenfenyl a fenoxyskupin.

Výhodněji R^1 představuje C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkinyl, C_{3-6} cykloalkyl, naftyl, fenyl, pyridyl nebo thiazolyl, přičemž každá tato skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, zejména fluoru, chloru a bromu, nitro, kyan, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxykarbonyl, fenyl, halogenfenyl a fenoxy skupin.

Je také výhodné, když každý ze substituentů R^2 a R^3 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atomy vodíku, C_{1-4} alkyl, zejména methyl, a fenylové skupiny.

Zvlášť výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I je taková skupina, ve které R představuje naftyl, fenyl, fluorfenyl, chlorfenyl, bromfenyl, nitrofenyl, methylfenyl, methoxyfenyl, aminofenyl nebo bifenyl, R^1 představuje ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, fenoxyethyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, fenylpropenyl, propinyl, butinyl, pentinyl, hexinyl, cyklohexyl, hydroxycyklohexyl, naftyl,

fenyl, fluorfenyl, chlorfenyl, dichlorfenyl, bromfenyl, nitrofenyl, kyanfenyl, methylfenyl, butylfenyl, trifluor-methylfenyl, methoxyfenyl, methoxykarbonylfenyl, bifenylyl, pyridyl nebo chlorfenylthiazolylovou skupinu, R^2 představuje atom vodíku nebo methylovou nebo fenylovou skupinu a R^3 představuje atom vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit adiční soli s kyselinami, a to s různými kyselinami. Avšak adiční soli s kyselinami, jako je sacharin, alifatické a aromatické karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová, laurová, benzoová, šťavelová, mléčná nebo mandlová, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny jako je dodecylbenzensulfonová kyselina a minerální kyseliny, zejména kyselina fosforečná a chlorovodíková jsou zvlášť výhodné.

Je třeba také vzít v úvahu, že některé ze sloučenin obecného vzorce I mohou existovat jako rozdílné geometrické isomery a diastereomery. Vynález tedy zahrnuje jak jednotlivé isomery, tak směsi těchto isomerů.

Předložený vynález také vytváří způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I, jak je výše definována nebo její adiční soli s kyselinou, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II



kde R má výše definovaný význam, nebo její adiční soli s kyselinou, se sloučeninou obecného vzorce III



kde m , R^1 , R^2 a R^3 mají výše definovaný význam a

X představuje zbytkovou skupinu a

když je třeba, sloučenina obecného vzorce I takto získaná se nechá reagovat s vhodnou kyselinou, čímž se vytvoří její adiční sůl s kyselinou.

Výhodně je zbytková skupina halogen, zejména atom bromu nebo sulfonátová skupina jako je methylsulfonát nebo toluensulfonát.

Způsob tohoto vynálezu se výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Vhodná rozpouštědla zahrnují ethery, zejména tetrahydrofuran a dimethylformamid.

Reakce se výhodně provádí při teplotě 0 až 160 °C, přičemž výhodnější reakční teplota je 20 °C až 120 °C. Je také výhodné, aby se reakce prováděla v přítomnosti zásady, jako je uhličitán draselný.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R představuje heterocyklylovou skupinu, naftyllovou skupinu nebo fenylovou skupinu, případně substituovanou atomem chloru nebo C_{1-4} alkylovou skupinou, může být vhodně připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



s hydrogenáčním činidlem jako je vodík s palladiem na aktivním uhlí.

Sloučeniny obecného vzorce II jiné, než které byly zmíněny v předcházejícím odstavci a ty, ve kterých R představuje nitrofenylovou skupinu, mohou být vhodně připraveny ze sloučenin obecného vzorce II, ve kterých R představuje aminofenylo-

vou skupinu Sandmeyerovou reakcí. Například sloučenina obecného vzorce II, kde R představuje aminofenylovou skupinu, se může nechat reagovat s dusitanem sodným v přítomnosti minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková nebo tetrafluorboritá, ve vodném roztoku, čímž se vytvoří diazoniová sůl, která se pak nechá zreagovat s vhodnou měďnou solí jako je fluorid měďný, bromid měďný, kyanid měďný atd., čímž se vytvoří sloučenina obecného vzorce II, kde R představuje fluorfenyl, bromfenyl, kyanfenyl atd.

Jiné sloučeniny obecného vzorce II mohou pak být vytvořeny manipulací kyanfenylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce II, kde R představuje kyanfenylovou skupinu pomocí postupů analogických známým postupům.

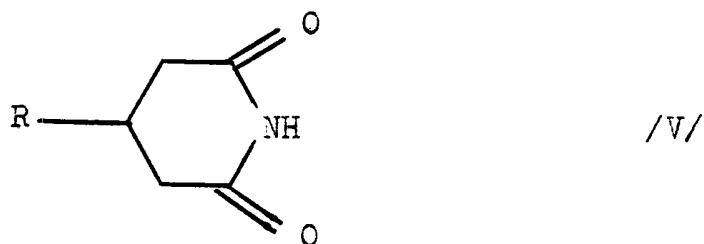
Sloučeniny vzorce II, kde R představuje aminofenylovou skupinu mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce II, kde R představuje nitrofenylovou skupinu s vhodným redukčním činidlem jako je vodík s palladiem na aktivním uhlí.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R představuje nitrofenylovou skupinu, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce II, kde R představuje fenylovou skupinu se směsí koncentrované kyseliny dusičné a koncentrované kyseliny sírové.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R představuje fenylovou skupinu, jsou známy sloučeniny nebo mohou být připraveny hydrogenací sloučeniny vzorce IV, jak bylo výše popsáno.

Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být připraveny způsobem popsaným v JP-90 53793 /Sumitomo/.

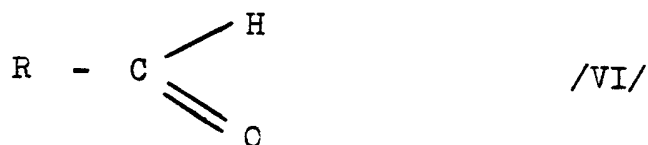
Alternativně sloučeniny obecného vzorce II mohou být vhodně připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce V



kde R má výše definovaný význam,
s vhodným redukčním prostředkem jako je lithiualuminium-
hydrid.

Sloučeniny vzorce V mohou být připraveny zpracováním
odpovídající kyseliny glutarové s acetanhydridem a koncen-
trovaným hydroxidem amonným způsobem podle L.M.Rice, M.E.Frred,
C.H.Grogan, J. Org. Chem., 29, /1964/, 2637.

Vhodná kyselina glutarová může být připravena zpracová-
ním odpovídajícího cyklohexanonu se zásadou jako je hydroxid
sodný a vhodný cyklohexanon může být připraven reakcí slouče-
niny obecného vzorce VI



kde R má výše definovaný význam, s ethylacetocetanem a piperi-
dinem způsobem, který popsali W. T. Smith a P. G. Kort,
J. Amer. Chem. Soc., 72, /1950/, 1877. /Pozn. Strukturní sta-
novení produktu v této publikaci je nesprávné, protože výše
popsaný cyklohexanon je ve skutečnosti vytvořen tímto způso-
bem a ne ethylbenzal-bis-acetocetany, jak je tam uvedeno./

Sloučeniny obecného vzorce III a VI jsou známé sloučeniny
nebo mohou být připraveny způsoby analogickými známým postupům.

Sloučeniny obecného vzorce I mají, jak bylo zjištěno, fungicidní účinek. V souladu s tím vynález dále vytváří fungicidní směs, která obsahuje nosič a jako aktivní složku sloučeninu obecného vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou nebo komplexní sůl s kovem jak je výše popsáno.

Je také vytvořen způsob přípravy této směsi, který zahrnuje přivedení sloučeniny obecného vzorce I výše definované nebo její adiční soli s kyselinou nebo komplexní soli s kovem, do styku s alespoň jedním nosičem. Takováto směs může obsahovat jednu sloučeninu nebo směs několika sloučenin tohoto vynálezu.

Je také třeba vzít v úvahu, že různé isomery nebo směsi isomerů mohou mít různé úrovně nebo spektra účinnosti a tak tyto směsi mohou obsahovat jednotlivé isomery nebo směsi isomerů.

Směs podle vynálezu výhodně obsahuje od 0,5 do 95 % hmotnostních aktivní složky.

Nosičem ve směsi podle tohoto vynálezu je jakýkoli materiál, se kterým je aktivní složka smíchána pro usnadnění aplikace na místo, které má být ošetřeno, kterým může být například rostlina, semenonebo půda nebo k usnadnění uskladnění, transportu nebo manipulace. Nosičem může být tuhá látka nebo kapalina včetně látky, která je normálně plynná, ale která je stlačena do formy kapaliny a může být použit jakýkoli z nosičů normálně používaných při formulaci fungicidních směsí.

Vhodné tuhé nosiče zahrnují přírodní a syntetické jíly a křemičitany, například přírodní oxidy křemičité jako jsou křemelinové zeminy, křemičitany hořečnaté, například talky,

hlinitokřemičitany hořečnaté, například attapulgity a vermikulity, křemičitany hlinité, například kaolinity, montmorillonity a slídy, uhličitan vápenatý, síran vápenatý, síran amonný, syntetické hydratované oxidy křemičité a syntetické křemičitany vápenaté nebo hlinité, prvky, například uhlík a síra, přírodní a syntetické pryskyřice, například kumaronové pryskyřice, polyvinylchlorid a styrenové polymery a kopolymery, tuhé polychlorfenoly, živice, vosky, například včelí vosk, parafinový vosk a chlorované minerální vosky a tuhá hnojiva, například superfosfáty.

Vhodné kapalné nosiče zahrnují vodu, alkoholy, například isopropanol a glykoly, ketony, například aceton, methylethylketon, methylišobutylketon a cyklohexanon, ethery, aromatické nebo aralifatické uhlovodíky, například benzen, toluen a xylen, ropné frakce, například petrolej a lehké minerální oleje, chlorované uhlovodíky, například chlorid uhličitý, perchlorethylen a trichlorethan. Často jsou vhodné směsi různých kapalin.

Fungicidní směsi jsou často formulovány a transportovány v koncentrované formě, která se následně zředí uživatelem před aplikací. Přítomnost malých množství nosiče, který je povrchově aktivním prostředkem, usnadňuje tento postup ředění. Tak je výhodně alespoň jeden nosič ve směsi tohoto vynálezu povrchově aktivním prostředkem. Například směs může obsahovat alespoň 2 nosiče, z nichž alespoň jeden je povrchově aktivním prostředkem.

Povrchově aktivní prostředek může být emulgační prostředek, dispergační prostředek nebo smáčecí prostředek. Může být iontový nebo neiontový.

Příklady vhodných povrchově aktivních prostředků zahrnují

sodné nebo vápenaté soli polyakrylových kyselin a lignin-sulfonových kyselin, kondenzační produkty mastných kyselin nebo alifatických aminů nebo amidů obsahujících alespoň 12 atomů uhlíku v molekule s ethylenoxidem a/nebo propylenoxidem, estery mastných kyselin a glycerolu, sorbitolu, sacharosy nebo pentaerythritolu, kondenzáty těchto látek s ethylenoxidem a/nebo propylenoxidem, kondenzační produkty mastného alkoholu nebo alkylfenolů, například p-oktylfenolu nebo p-oktylkresolu s ethylenoxidem a/nebo propylenoxidem, sulfáty nebo sulfonáty těchto kondenzačních produktů, alkalické soli nebo soli kovů alkalických zemin, výhodně sodné soli, esterů kyseliny sírové nebo sulfonové, obsahujících alespoň 10 atomů uhlíku v molekule, například laurylsíran sodný, sekundární alkylsíran sodné, sodné soli sulfonovaného ricinového oleje a alkylarylsulfonáty sodné jako je dodecylbenzensulfonat a polymery ethylenoxidu a kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu.

Směsi tohoto vynálezu mohou být příkladně formulovány jako smáčitelné prášky, popraše, granule, roztoky, emulgovatelné koncentráty, emulze, suspenzní koncentráty a aerosoly.

Smáčitelné prášky obvykle obsahují 25, 50 nebo 75 % hmotnostních aktivní složky a obvykle obsahují navíc k inertnímu nosiči 3 až 10 % hmotnostních dispergačního prostředku a když je třeba 0 až 10 % hmotnostních stabilizátoru nebo stabilizátorů a/nebo jiné přísady, jako jsou penetranty a přilnavé látky.

Popraše jsou obvykle formulovány jako poprašový koncentrát, který má podobné složení jako smáčitelný prášek, ale bez dispergantu a může být zředěn na poli dalším tuhým nosičem, čímž se získá směs obvykle obsahující 0,5 až 10 % hmotnostních aktivní složky.

Granule se obvykle připravují tak, aby měly rozměr mezi 0,152 až 1,676 mm a mohou být vyrobeny aglomeračními nebo impregnačními technologiemi. Obvykle granule obsahují 0,2 až 75 % hmotnostních aktivní složky a 0 až 10 % hmotnostních přísad, jako jsou stabilizátory, povrchově aktivní látky, modifikátory pomalého uvolňování a pojiva.

Takzvané "suché tekuté prášky" mají relativně malé granule, které mají relativně vysokou koncentraci aktivní složky.

Emulgovatelné koncentráty obvykle obsahují navíc k rozpouštědlu a kde je třeba korozpouštědlu, 1 až 50 % hm/obj. aktivní složky, 2 až 20 % hm/obj. emulgátorů a 0 až 20 % hm/obj. jiných přísad jako jsou stabilizátory, penetranty a inhibitory koroze.

Suspenzní koncentráty jsou obvykle sestavovány tak, aby se získal stabilní nesedimentující ztekutitelný produkt a obvykle obsahují 10 až 75 % hmotnostních aktivní složky, 0,5 až 15 % hmotnostních dispergačních prostředků, 0,1 až 10 % hmotnostních suspenzních prostředků jako jsou ochranné koloidy a thixotropní prostředky, 0 až 10 % hmotnostních jiných přísad jako jsou odpěňovače, inhibitory koroze, stabilizátory, penetranty a přílnavé látky a vodu nebo organickou kapalinu, ve které je aktivní složka v podstatě nerozpustná; určité organické tuhé látky nebo e anorganické soli mohou být přítomny rozpuštěné ve směsi, aby pomohly zabránit sedimentaci nebo jako prostředky proti zmrznutí vody.

Vodné disperze a emulze, například směsi získané zředěním smáčitelného prášku nebo koncentrátu podle tohoto vynálezu vodou, také leží v rozsahu tohoto vynálezu. Tyto emulze mohou být emulze voda v oleji nebo olej ve vodě a mohou mít hustou "majonézovou" konzistenci.

Směs tohoto vynálezu může také obsahovat jiné složky například jiné sloučeniny, které mají herbicidní, insekticidní nebo fungicidní vlastnosti.

Zvláštní zájem při zvýšení trvání ochranné účinnosti sloučeniny tohoto vynálezu je zaměřen na použití nosiče, který zajistí pomalé uvolňování fungicidních sloučenin do prostředí rostliny, která má být chráněna. Takovéto pomalu uvolňující směsi mohou být například zavedeny do půdy přilehlé ke kořenům vinné révy nebo mohou zahrnovat přilnavou složku umožňující jejich aplikaci přímo na stonek vinné révy.

Vynález dále vytváří použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou nebo komplexní soli s kovem nebo výše definované směsi, jako fungicidu, a způsobů potlačování hub na určitém místě, který zahrnuje ošetření tohoto místa, kterým mohou být například rostliny podrobené nebo podrobované napadení houbami, semena těchto rostlin nebo prostředí, ve kterém se tyto rostliny pěstují nebo mají být pěstovány, těmito sloučeninami nebo směsmi.

Předložený vynález má širokou aplikovatelnost při ochraně užitných rostlin vůči napadení houbami. Typické rostliny, které mohou být chráněny, zahrnují vinnou révu, obilovny jako je pšenice a ječmen, rýže, bob, a rajčata. Trvání ochrany je normálně závislé na individuální vybrané sloučenině a také na různých vnějších faktorech, jako je podnebí, jehož vliv se normálně mírní použitím vhodné formulace.

Určité sloučeniny obecného vzorce II také vykazují fungicidní účinnost. Například sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých R představuje fenylovou nebo 4-bromfenylovou skupinu vykazují dobrou účinnost vůči peronospoře /Plasmopara viticola/ u vinné révy.

Příklady provedení vynálezu

Př Vynález je dále znázorněn následujícími příklady provedení.

Příklad 1

Příprava N-benzyl-4-(4-chlorfenyl)piperidinu
/R je 4-chlorfenyl, R^1 je fenyl, $m = 1$, $R^2 = R^3$ a jsou to vodíky/

/i/ Příprava 4-(4-chlorfenyl)piperidinu

Roztok 4-(4-chlorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu /10,0 g, 52 mmol/ v ethylacetatu /200 ml/ obsahující 5 % palladia na aktivním uhlí byl hydrogenován při přibližně 0,3 MPa, dokud neustalo vázání vodíku. Reakční směs pak byla zfiltrována přes "Hyflo" /ochranná známka křemelinové zeminy/ a odpařena za vakua, čímž se získal požadovaný produkt jako naředlá tuhá látka /10,0 g, 99%ní výtěžek/, teplota tání 143 °C. Nízkorozpouštědlovou hmotnostní spektroskopií byl zjištěn poměr hmotnost/náboj iontu v základní molekule, M^+ , 195/197.

Analýza: vypočteno C:67,5, H:7,2, N:7,2 %
nalezeno C:66,5, H:8,2, N:6,9 %.

/ii/ Příprava N-benzyl-4-(4-chlorfenyl)piperidinu

Směs 4-(4-chlorfenyl)piperidinu /2,0 g/, 10,2 mmol/, získaná ve stupni /i/, benzylbromidu /1,22 ml, 10,2 mmol/ a uhličitanu draselného /4,26 g, 30,6 mmol/ v tetrahydrofuranu /100 ml/ byla zahřívána pod refluxem po dobu 2 dní. Reakční směs pak byla ochlazena, odpařena za vakua a byl přidán ethylacetat /100 ml/.

Pak byla směs promyta solankou /2x100 ml/ a organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým. Odpaření rozpouštědla následovala mžikové sloupcová chromatografie na silikagelu za použití ethylacetatu jako eluentu, čímž se získalo 2,21 g /76%ní výtěžek/ N-benzyl-4-(4-chlorfenyl)piperidinu jako žlutého oleje, M^+ nalezeno: 285/287.

Analýza: vypočteno C:75,6, H:7,1, N:4,9 %
nalezeno C:82,9, H:8,0, N:5,2 %.

Příklad 2

Příprava N-benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidinu
/R je 4-bromfenyl, R^1 je fenyl, $m = 1$, $R^2 = R^3$ a jsou to vodíky/

/i/ Příprava 4-(4-nitrofenyl)piperidinu

4-Fenylpiperidin /22 g, 0,14 mol/ byl rozpuštěn v koncentrované kyselině sírové /44 g/ a pak byla po kapkách přidána koncentrovaná kyselina dusičná /12 ml/ tak, že teplota nestoupala nad 5 °C. Reakční směs pak byla pomalu zahřívána na teplotu místnosti a míchána přes noc. Pak byla nalita do vody a zalkalizována 2N vodným roztokem hydroxidu draselného. Po extrakci etherem /3x150 ml/ byly spolené organické extrakty vysušeny síranem sodným a odpařeny za vakua. Rekrytalizací z diethyletheru byl získán produkt jako žluté krystaly /1,4 g, 40%ní výtěžek/, teplota tání 90 až 92 °C.

Analýza: vypočteno C:64,1, H:6,8, N:13,6 %
nalezeno C:63,4, H:6,8, N:13,7 %.

/ii/ Příprava 4-(4-aminofenyl)piperidinu

Roztok 4-(4-nitrofenyl)piperidinu /29,3 g, 0,144 mol/, získaný ve stupni /i/ v ethylacetatu /150 ml/ byl hydro-

genován při 0,3 MPa pomocí Raneyova niklu /5 g/, dokud nepřestalo vázání vodíku. Odpařením se získal hnědý olej, který byl vykrytalizován z etheru, čímž se získal požadovaný produkt jako světležluté krystaly /18,5 g, 74%ní výtěžek/, teplota tání 85 až 87 °C.

Analýza: vypočteno C:75,0, H:9,2, N:15,9 %
nalezeno C:73,3, H:8,9, N:15,6 %.

/iii/ Příprava 4-(4-bromfenyl)piperidinu

4-(4-Aminofenyl)piperidin /4,4 g, 25 mmol/ získaný ve stupni /ii/ byl rozpuštěn v 50%ní /hm/obj./ bromovodíkové kyselině /8 ml/ při 0 °C. Po kapkách byl přidáván roztok dusitanu sodného /0,46 g/ ve vodě /5 ml/ po dobu 10 minut. Po dalších 30 minutách byla tato směs nalita pomalu do roztoku bromidu měďného /1,13 g, 7,9 mmol/ v 50%ní kyselině bromovodíkové /8 ml/. Reakční směs se nechala pomalu ohřát na teplotu místnosti za míchání a pak se zahřála při 40 °C po dobu 1 minuty. Pak se reakční směs ochladila a nalila do vodného roztoku amoniaku a extrahovala chloroformem /3x20 ml/. Sloučené organické fáze byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny, čímž se získal požadovaný produkt jako hnědý olej./4,0 g, 66%ní výtěžek/.

/ iv / Příprava N-benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidinu

Surový 4-(4-bromfenyl)piperidin /1,0 g, 4,2 mmol/ získaný ve stupni /iii/, benzylbromid /0,72 g, 4,2 mmol/ a uhličitán draselný /0,75 g, 5,5 mmol/ v tetrahydrofuranu /50 ml/ byly zahřívány pod refluxem za míchání po dobu 4 hodin. Reakční směs pak byla ochlazena, nalita do vody a extrahována ethylacetatem /3 x 50 ml/. Sloučené organické extrakty byly vysušeny síranem sodným a odpařeny.

Sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetatu v poměru 3:1 jako eluentu se získal ~~veľk~~ N-benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidin jako žlutý olej /0,69 g, 53%ní výtěžek/.

Analýza: vypočteno C:65,5, H:6,1, N:4,2 %
nalezeno C:65,2, H:6,1, N:4,6 %.

Příklad 3

Příprava N-benzyl-4-(4'-fenyl)piperidinu
/R je 4-bifenylyl, R^1 je fenyl, $m = 1$, $R^2 = R^3$ a jsou to vodíky/.

/i/ Příprava 2,4-di(ethoxykarbonyl)-5-hydroxy-5-methyl-3-(4'-fenyl)fenylcyklohexanonu

Směs 4-fenylbenzaldehydu /40,0 g, 0,22 mol/, ethylacetoctanu /57,3 g, 0,44 mol/ a piperidinu /4,4 g/ v ethanolu /10 ml/ byla ponechána stát po dobu 24 hodin. Výsledná sraženina pak byla zfiltrována a rekrystalizována z ethanolu, čímž se získal produkt jako bílé krystaly /72,8 g/, teplota tání 188 až 190 °C.

Analýza: vypočteno C:69,9, N:6,8 %
nalezeno C:70,2, N:6,6 %.

/ii/ Příprava 3-(4'-fenyl)fenylglutarové kyseliny

Zpracování 2,4-di(ethoxykarbonyl)-5-hydroxy-5-methyl-3-(4'-fenyl)fenylcyklohexanonu /70 g, 0,165 mol/ získaného ve stupni /i/ v ethanolu /800 ml/ s 50%ním /hmotnostně/ vodným roztokem hydroxidu sodného /970 g/ při refluxu po dobu 4 hodin bylo následováno nalitím do vody /500 ml/. Pak byl oddestilován ethanol a zbytek okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou přibližně na pH 3. Po stání při teplotě 5 °C po dobu 3 hodin byla

sraženina odfiltrována a promyta vodou. Sušením za vakua se získalo 35 g 3-(4'-fenyl)fenylglutarové kyseliny ve formě světlehnědých krystalů, které byly rekrystalizovány z vodného ethanolu, teplota tání 205 až 207 °C.

Analýza: vypočteno C:71,8, H:5,7 %
nalezeno V:71,8, H:5,6 %.

/iii/ Příprava 4-(4'-fenyl)fenylpiperidin-2,6-dionu

Zpracováním 3-(4'-fenyl)fenylglutarové kyseliny /30,0 g/, /0,11 mol/ získané ve stupni /ii/ s acetanhydridem /120 g/ při refluxu bylo následováno destilací zbývajícího acetanhydridu. Výsledná tuhá látka pak byla zahřívána při refluxu po dobu 2 hodin s koncentrovaným vodným roztokem hydroxidu amonného /30 ml/. Přebytek amoniaku byl odpařen a zbytek rozdělen mezi chloroform a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým byla organická fáze odpařena za vakua a zbývajcí tuhá látka rozetřena s ethylacetatem, čímž se získalo 14 g 4-(4'-fenyl)fenylpiperidin-2,6-dionu jako žlutohnědé tuhé látky. Teplota tání 115 až 116 °C.

Analýza: vypočteno C:77,0, H:5,7, N:5,3 %
nalezeno C:76,5, H:5,3, N:5,5 %.

/iv/ Příprava 4-(4'-fenyl)fenylpiperidinu

Roztok 4-(4'-fenyl)fenylpiperidin-2,6-dionu /14,5 g, 0,055 mol/ získaného ve stupni /iii/ v tetrahydrofuranu /100 ml/ byl přidán po kapkách do suspenze lithiualuminiumhydridu /6,2 g, 0,16 mol/ v tetrahydrofuranu /300 ml/ za míchání. Reakční směs pak byla zahřívána při refluxu po dobu 20 hodin.

Po ochlazení byla reakční směs zpracována nasyceným vodným roztokem síranu sodného a sražené tuhé látky odfiltrovány přes Tonsil /ochranné známka křemeliny/ které pak byly dobře pronyty ethylacetatem. Odpaření za vakua bylo následováno rozetřením s diisopropyletherem, čímž se získalo 7,9 g 4-(4'-fenyl)fenylpiperidinu jako bílé tuhé látky, teplota tání 106 °C.

Analýza: vypočteno C:86,0, H:3,1, N:5,9 %
nalezeno C:84,1, H:3,1, N:5,8 %.

/v/ Příprava N-benzyl-4-(4'-fenyl)piperidinu

Směs 4-(4'-fenyl)fenylpiperidinu /1,2 g, 5 mmol/ získaného ve stupni /iv/, benzylbromidu /0,86 g, 5 mmol/, uhličitanu draselného /1,1 g, 8 mmol/ a tetrahydrofuranu /50 ml/ byla zahřívána pod refluxem po dobu 7 hodin. Po ochlazení byla přidána voda a reakční směs extrahována ethylacetatem 3 x. Vysušení přes síran sodný, odpaření za vakua a mžiková sloupcová chromatografie na silikagelu za použití eluentu petroletheru:ethylacetatu v poměru 4:1 poskytlo 0,9 g N-benzyl-4-(4'-fenyl)fenylpiperidinu jako bílé tuhé látky. Teplota tání 103 °C.

Analýza: vypočteno C:88,0, H:7,7, N:4,3 %
nalezeno C:87,9, H:7,5, N:3,6 %.

Příklady 4 až 87

Postupy podobnými těm, které byly popsány v příkladech 1, 2 a 3 byly připraveny další sloučeniny podle tohoto vynálezu, jak je podrobně uvedeno v tabulce I, která následuje. V této tabulce jsou sloučeniny identifikovány vztahem k obecnému vzorci I.

Tabulka I

Příkl. Č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	vypočt. C	H nalez. vyp.	H nalez. vyp.	N nalez. vyp.	M+ nalezeno	tepl. tání)°C)		
4	fenyl	4-chlor- fenyl	1	-H	-H	75,6	75,3	7,1	7,2	4,9	5,0	261/263	66-67
5	fenyl	fenyl	1	-H	-H	86,0	88,0	8,4	8,7	5,6	5,6	227	35
6	fenyl	fenyl	2	-H	-H	86,0	86,0	8,7	8,8	5,3	5,8	241	66
7	fenyl	n-C ₆ H ₁₃	0	-	-	83,2	83,9	11,1	11,3	5,7	5,8	245	
8	fenyl	4-chlor fenyl	2	-H	-H	76,1	73,5	7,4	6,8	4,7	4,3	299/301	73
9	4-chlor fenyl	n-C ₃ H ₇	3	-H	-H	73,0	81,2	9,4	11,0	5,0	5,6	279/281	
10	4-chlor fenyl	fenyl	2	-H	-H	76,1	84,0	7,4	8,9	7,4	5,2	299/301	48
11	fenyl	n-C ₄ H ₉	2	-H	-H	83,2	83,9	11,1	11,3	5,7	5,8	245	
12	4-chlor fenyl	n-C ₅ H ₁₁	1	-H	-H	73,0	81,2	9,4	11,0	5,0	5,6	279/281	

Tabulka I / pokračování /

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	Analýza		Teplota tání (°C)
						C	H N	
23	fenyl	4-Ffenyl	1	H	H	vypočt. 80,3 nalez. 80,0	7,5 5,2 7,6 5,2	66 - 68
14	fenyl	4-NO ₂ fenyl	"	"	"	vypočt. 73,0 nalez. 72,5	6,8 9,5 6,8 9,4	103 - 105
15	fenyl	3-Clfenyl	"	"	"	vypočt. 75,6 nalez. 73,3	7,1 4,9 7,0 4,2	
16	fenyl	2-Clfenyl	"	"	"	vypočt. 75,6 nalez. 75,2	7,1 4,9 7,3 4,8	56 - 58
17	fenyl	4-Brfenyl	"	"	"	vypočt. 65,5 nalez. 65,1	6,1 4,2 6,3 4,0	84 - 85

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C	Analýza H N		teplota t. (°C)
18	fenyl	2-(4-Cl- fenyl)- thiazol-4-yl	1	H	H	vypočteno 68,4 nalezeno 68,3	5,7 5,8	7,6 7,4	98-100
19	4-NO ₂ - fenyl	4-Clfenyl	"	"	"	vypočteno 64,98 nalezeno 65,23	5,78 5,77	8,39 8,47	93-94
20	fenyl	fenyl	"	fenyl	"	vypočteno 87,42 nalezeno 87,87	7,86 7,79	4,11 4,15	103-104
21	4-NO ₂ - fenyl	"	"	H	"	vypočteno 73,0 nalezeno 70,0	6,8 6,6	9,5 9,8	
22	fenyl	4-t.bufenyl	"	"	"				95-96

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C	Analýza		teplota tání °C
							H	N	
23	fenyl	2,4-Cl ₂ fenyl	1	H	H	vypočt. 67,39 nalez. 67,51	5,93 5,99	4,45 4,41	59-60
24	4-NO ₂ fenyl	n _C H ₁₃	0	-	-	vypočt. 70,3 nalez. 67,1	9,0 8,7	9,7 9,5	
25	fenyl	4-bifenylyl	1	H	H	vypočt. 88,03 nalez. 87,58	7,7 7,61	4,28 4,34	81-83
26	4-NH ₂ fenyl	fenyl	"	"	"	vypočt. 81,16 nalez. 80,78	8,32 8,34	10,52 10,44	81-82
27	fenyl	4-CH ₃ Ofenyl	"	"	"	vypočt. 81,1 nalez. 80,61	8,24 8,15	4,98 4,87	56

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C		Analýza		teplota tání °C
						H	N	H	N	
28	fenyl	3-CF ₃ fenyl	1	H	H	71,5 vypočteno	6,3	4,4		
					nalez. 69,9	6,2	4,3			
29	"	4-Clfenyl	"	"	"	64,0 vyp.	5,4	6,0		75
sacharinová sůl					nal.	62,8	5,5	5,7		rozplývá se
30	"	"	"	"	"	70,2 vyp.	6,4	4,2		230
					nal.	68,6	6,5	4,2		rozklad
31	"	"	"	"	"	67,1 vyp.	6,6	4,3		256-258
(HCl sůl)					nal.	66,8	6,6	4,3		
32	"	pyrid-2-yl	"	"	"					

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C	Analýza H	N	teplota tání °C
33	fenyl	fenyl	3	H	H	vypočet. 86,0 nalez. 85,4	9,0 9,0	5,0 5,3	
34	fenyl	naft-2-yl	1	"	"	vypočet. 87,7 nalez. 87,3	7,7 7,8	4,7 4,6	97-98
35	4-Brfenyl	4-Clfenyl	"	"	"	vypočet. 59,3 nalez. 58,2	5,3 5,3	3,8 3,9	75-77
36	4-Brfenyl	n _C H ₉	2	"	"	vypočet. 62,96 nalez. 63,21	8,08 8,14	4,32 4,51	
37	fenyl	cyklohexyl	1	"	"	vypočet. 84,0 nalez. 83,4	10,6 10,6	5,4 6,5	53-56

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	Analýza			teplota tání °C
						C	H	N	
38	4-Clfenyl	4-Clfenyl	1	H	H vyp. nal.	67,5 66,52	5,98 5,98	4,37 4,29	
39	fenyl	-CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2	"	" vyp. nal.	83,9 80,8	10,3 9,9	5,8 5,8	
40	fenyl	-CH ₂ ≡ CH	3	"	" vyp. nal.	84,6 84,6	9,6 10,0	5,8 5,8	
41	fenyl	4-CH ₃ fenyl	1	"	" vyp. nal.	85,6 85,6	8,7 8,6	5,3 5,2	60-62
42	fenyl	C ₂ H ₅	3	"	" vyp. nal.	83,1 83,1	10,9 10,9	6,1 6,3	

Tabulka I /pokračování/

Příkl.	R	R ¹	m	R ²	R ³		C	Analýza H	N	teplota tání °C
43	fenyl	C ₇ H ₁₅	0	-	-	vypočt. nalez.	83,3 79,2	11,3 10,8	5,4 5,0	
44	"	fenyl	1	CH ₃	H	vypočt. nalez.	85,6 85,6	8,7 9,0	5,3 5,1	
45	"	2-CH ₃ fenyl	"	H	H	vypočt. nalez.	85,99 84,57	8,73 8,57	5,28 5,38	
46	"	4-CF ₃ fenyl	"	"	"	vypočt. nalez.	71,46 71,26	6,31 6,52	4,39 4,4	102-103
47	"	4-CNfenyl	"	"	"	vypočt. nalez.	82,57 82,13	7,29 7,20	10,14 10,08	117-118

Tabulka I / pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³		Analýza			teplota tání °C
							<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	
48	fenyl	naft-2-yl	1	H	H	vypočt. nalezeno	87,66 87,6	7,69 7,7	4,65 4,74	81-82
49	"	2,6-Cl ₂ fenyl	"	"	"	vypočt. nalezeno	67,51 67,3	5,98 6,07	4,37 4,44	107-108
50	"	4-CH ₃ OCOfenyl	"	"	"	vypočt. nalezeno	77,64 78,01	7,49 7,52	4,53 4,61	89-90
51	"	3,4-Cl ₂ fenyl	"	"	"	vypočt. nalezeno	67,51 67,88	5,98 5,77	4,37 4,41	69-70
52	"	3-CH ₃ fenyl	"	"	"	vypočt. nalezeno	85,99 82,95	8,73 8,74	5,28 5,33	

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³		Analýza			teplota tání °C
							<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	
53	fenyl	-CH=CH-C ₆ H ₅	1	H	H	vypočteno nalezeno	86,59 86,23	8,36 8,92	5,05 5,25	
54	fenyl	2-OHcyklo- hexyl	0	-	-	vypočteno nalezeno	78,7 78,5	9,7 9,6	5,4 5,4	121 - 123
55	fenyl	cyklohexyl	0	-	-	vypočteno nalezeno	83,9 84,0	10,4 10,2	5,8 6,0	68 - 70
56	4-CH ₃ fenyl	fenyl	1	H	H	vypočteno nalezeno	85,99 86,08	8,74 8,85	5,28 5,38	45 - 47
57	2-CH ₃ fenyl	"	"	"	"	vypočteno nalezeno	85,99 85,85	8,74 8,78	5,28 5,56	

Tabulka I / pokračování /

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C	Analýza		teplota tání °C	
							H	N		
58	4-CH ₃ fenyl	4-Clfenyl	1	H	H	vypočteno nalezeno	76,11 75,59	7,4 7,41	4,67 4,53	68-70
59	3-CH ₃ fenyl	fenyl	"	"	"	vypočteno nalezeno	85,99 85,25	8,74 8,60	5,28 5,32	
60	4-CH ₃ fenyl	nC ₅ H ₁₁	"	"	"	vypočteno nalezeno	83,33 82,36	11,27 11,60	5,4 4,79	
61	3-CH ₃ fenyl	4-Clfenyl	"	"	"	vypočteno nalezeno	76,11 75,67	7,4 7,35	4,67 4,48	
62	fenyl	C ₂ H ₅ -CH ₂ CH-nC ₄ H ₉	0	-	-	vypočteno nalezeno	83,6 82,8	11,6 11,2	4,9 4,9	

Tabulka I / pokračování /

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³		<u>C</u>	Analýza <u>H</u>	<u>N</u>	teplota tání °C
63	fenyl	-CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₅	0	-	-	vypočteno nalezeno	81,1 79,5	8,2 7,9	5,0 4,7	
64	3-CH ₃ fenyl	fenyl	2	H	H	vypočt. nalezeno	86,0 83,0	9,0 8,9	5,0 5,2	
65	"	nC ₃ H ₇	3	"	"	vypočt. nalezeno	83,33 82,63	11,27 11,08	5,4 5,10	
66	4-CH ₃ Ofenyl	fenyl	1	"	"	vypočt. nalezeno	81,1 81,80	8,24 8,37	4,98 5,00	71
67	"	4-Clfenyl	"	"	"	vypočt. nalezeno	72,25 72,37	7,02 7,09	4,43 4,46	91

Tabulka I / pokračování /

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C	Analýza		teplota tání °C	
							H	N		
68	4-CH ₃ Ofenyl	n _C H ₁₁	1	H	H	vypočt. nalez.	78,49 78,15	10,61 10,42	5,09 5,00	43
69	"	fenyl	2	"	"	vypočt. nalez.	81,31 81,01	8,53 8,46	4,74 4,78	63
70	"	4-Clfenyl	"	"	"	vypočt. nalez.	72,82 73,21	7,33 7,47	4,25 4,36	89
71	4-bifenyl	4-Clfenyl	1	"	"	vypočt. nalez.	79,65 80,15	6,68 6,70	3,87 3,55	
72	"	n _C H ₉	2	"	"	vypočt. nalez.	85,9 85,7	9,7 9,9	4,4 5,0	69-70

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C	Analýza		teplota tání °C
							H	N	
73									
73	4-bifenyl	fenyl	2	H	H	vypočet. 87,3 nalez. 88,1	8,0 7,9	4,1 4,2	122-124
74	naftyl-1-yl	"	1	"	"	vypočet. 87,7 nalez. 87,1	7,7 7,7	4,7 4,5	86-88
75	"	4-Clfenyl	"	"	"	vypočet. 78,7 nalez. 78,2	6,6 6,7	4,2 4,0	94
76	"	ⁿ C ₃ H ₇	3	"	"	vypočet. 85,4 nalez. 84,8	9,9 9,8	4,7 4,4	
77	naftyl-2-yl	fenyl	1	"	"	vypočet. 87,7 nalez. 87,5	7,7 7,6	4,7 4,5	101-103

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C	Analýza		teplota tání °C	
							H	N		
78	fenyl /acetát/	4-Clfenyl	1	H	H	vypočet. nalez.	68,5 67,7	7,0 7,0	4,1 3,8	50-52
79	"	"	"	"	"	vypočet. nalez.	67,1 66,4	7,0 7,0	3,7 3,6	112-119
80	"	"	"	"	"	vypočet. nalez.	71,3 71,5	6,4 6,4	3,2 2,9	136-139
81	"	"	"	"	"	vypočet. nalez.	73,6 73,0	6,4 6,4	3,4 3,3	58-65
82	"	"	"	"	"	vypočet. nalez.	74,1 73,8	9,1 9,4	2,9 2,5	

Tabulka I /pokračování/

Příkl. č.	R	R ¹	m	R ²	R ³	C	Analýza		teplota tání °C
							H	N	
83	fenyl /fosfonát/	4-Clfenyl	1	H	H	66,1 66,3	6,1 6,7	4,3 4,3	148 - 154
84	"	"	"	"	"	70,6 70,3	8,2 8,2	2,3 2,1	125 - 128
	/dodecyl- benzen- sulfonát/	"							
85	naft-2-yl	"	"	"	"	78,7 78,2	6,6 6,4	4,2 3,6	116-118
86	"	nC ₆ H ₁₃	0	-	-	85,4 85,4	9,9 9,9	4,7 4,6	45
87	"	fenyl	2	H	H	87,6 nalezeno 87,6	8,0 8,2	4,4 4,2	78

=====

Příklad 88

Fungicidní účinnost sloučenin tohoto vynálezu byla zkoumána pomocí následujících testů.

/a/ Antisporulantní účinnost vůči peronospoře /Plasmopara viticola; PVA/

Tento test je přímou antisporulantní zkouškou za použití postřiků listů. Spodní povrchy listů celých rostlin vinné révy /kultivar Cabernet Sauvignon/ se naočkují postřikem vodné suspenze obsahující $2,5 \times 10^4$ zoosporangií/ml 2 dny před ošetřením zkoušenou sloučeninou. Naočkované rostliny se udržují po dobu 24 hodin v oddělení o vysoké vlhkosti, pak 24 hodin při obvyklé skleníkové teplotě a vlhkosti.

Infikované listy se postříkají na svých spodních površích roztokem účinné látky ve směsi vody a acetonu v poměru 1:1 obsahující 0,04 % "TWEEN 20" /ochranná známka pro polyoxylensethylen sorbitan esterovou povrchově aktivní látku./ Rostliny se ošetří pomocí automatického postřikového vedení s rozstřikovací tryskou. Koncentrace sloučeniny je 1 000 ppm a postřikový objem je 700 l/ha. Po postřiku se rostliny vrátí do normálních skleníkových podmínek po dobu 96 hodin a pak se převedou do vysoce vlhkostního oddělení na dobu 24 hodin pro vyvolání sporulace před vyhodnocením. Vyhodnocení je založeno na procentech listové plochy pokryté sporulací ve srovnání s plochou na kontrolních listech.

/b/ Přímá ochranná účinnost vůči peronospoře /Plasmopara viticola; PVP/

Tento test je přímým ochranným testem za použití listového postřiku. Spodní povrchy listů celých rostlin vinné révy /kultivar Cabernet Sauvignon/ se postříkají zkoušenou sloučeninou v množství 1 000 ppm za použití automatického postřikového vedení jak je popsáno pod /a/ a po následné periodě 24 hodin za normálních skleníkových podmínek se spodní povrchy listů inokulují postřikem vodným roztokem obsahujícím $2,5 \times 10^4$ zoosporangií/ml.

Inokulované rostliny se udržují po dobu 24 hodin v oddělení o vysoké vlhkosti; 5 dní za normálních skleníkových podmínek a pak se vrátí po dobu dalších 24 hodin do vysoké vlhkosti. Vyhodnocení je založena na procentech listové plochy pokryté sporulací ve srovnání s plochou sporulace na kontrolních listech.

/c/ Přímá ochranná účinnost vůči plísni šedé /Botrytis cinerea; BCB/

Tento test je přímým ochranným testem používajícím listový postřik. Vrchní povrchy listů rostlin bobu /kultivar The Sutton/ se postříkají zkoušenou sloučeninou v množství 1 000 ppm za použití automatického postřikového vedení jak je popsáno pod /a/. 24 hodin po postřiku se listy inokulují vodnou suspenzí obsahující 10^5 konidií/ml. Po 4 dny po inokulaci se rostliny udržují vlhké ve vlhkostním oddělení při teplotě 21°C . Napadení se vyhodnocuje 4 dny po inokulaci ve vztahu k procentům povrchu plochy listů pokrytých poškozeními.

/d/ Účinnost vůči drobníčce /Leptosphaeria nodorum; LN/

Tento test je přímým terapeutickým testem používa-

jícím postřik listů. Listy rostlin pšenice /kultivar Norman/ ve stádiu jednoho listu se naočkují postřikem vodnou suspenzí obsahující 10^6 spor/ml. Naočkované rostliny se udržují po dobu 24 hodin v oddělení vysoké vlhkosti před ošetřením. Rostliny se postřikají roztokem zkoušené sloučeniny v dávce 1 000 ppm za použití automatického postřikového vedení, jak je popsáno pod /a/. Po uschnutí se rostliny udržují po dobu 6 až 8 dnů při teplotě 22 °C a průměrné vlhkosti, načež následuje vyhodnocení. Vyhodnocení je založeno na hustotě lézí na listu ve srovnání s touto hustotou na listech kontrolních rostlin.

/e/ Účinnost vůči padlí obilnímu /*Erysiphe graminis* f.sp. hordei; EG/

Tento test je přímým terapeutickým testem za použití listového postřiku. Listy semenáčků ječmene /kultivar Golden Promise/ se naočkují poprašem konidii padlí 1 den před ošetřením zkoušenou sloučeninou. Inokulované rostliny se udržují přes noc při skleníkové teplotě a vlhkosti před ošetřením. Rostliny se postřikají zkoušenou sloučeninou v dávce 1 000 ppm za použití automatického postřikového vedení popsaného v /a/. Po oschnutí se rostliny vrátí do oddělení při teplotě 20 až 25 °C a průměrné vlhkosti po dobu až 7 dní, načež následuje vyhodnocení. Vyhodnocení je založeno na procentech plochy listů pokryté sporulací ve srovnání s touto plochou na listech kontrolních rostlin.

/f/ Účinnost vůči rzi žitné /*Puccinia recondita*; PR/

Tento test je přímým ochranným testem používajícím postřik listů. Semenáčky pšenice /kultivar Avalon/ se vypěstují do stádia 1 až 1,5 listu. Rostliny se pak postříkají zkoušenou sloučeninou v dávce 1 000 ppm s použitím automatického postřikového vedení, jak je popsáno v /a/. Zkoušené sloučeniny se aplikují jako roztoky nebo suspenze ve směsi acetonu a vody /50:50 obj./obj./ obsahující 0,04 % povrchově aktivní látky /"TWEEN 20" - ochranná známka/.

18 až 24 hodin po ošetření se rostlinky naočkují postřikem rostlin ze všech stran vodnou suspenzí obsahující asi 10^5 spor/ml. Po 18 hodinách naočkování se rostliny udržují při vysoké vlhkosti při teplotě 20 až 22 °C. Potom se rostliny udržují v průměrných skleníkových podmínkách, to je při průměrné relativní vlhkosti a při teplotě 20 °C. Napadení se vyhodnocuje 10 dní po naočkování na základě procent rostliny pokryté sporulujícími puchýřky ve srovnání s procenty na kontrolních rostlinách.

/g/ Účinnost vůči *Pyricularia oryzae*; PO

Tento test je přímým terapeutickým a testem používajícím listový postřik. Listy sazenic * rýže /kultivar Aichiai-shi - asi 30 sazenic na květináč/ se postříká vodnou suspenzí obsahující 10^5 spor/ml, 20 až 24 hodin před ošetřením zkoušenou sloučeninou. Inokulované rostliny se udržují přes noc při vysoké vlhkosti a pak se nechají oschnout před postřikem zkoušenou sloučeninou

v dávce 1 000 ppm za použití automatického postřikového vedení jak je popsáno pod /a/. Po ošetření se rostliny udržují v rýžovém oddělení při 25 až 30 °C a vysoké vlhkosti. Vyhodnocení se provede 4 až 5 dní po ošetření a je vztaženo na hustotu nekrotických poškození na list ve srovnání s kontrolními rostlinami.

/h/ Účinnost vůči alternarii rajčat /*Alternaria solani*/ AS/

Tento test měří kontaktní profylaktickou účinnost zkoušených sloučenin aplikovaných jako listový postřik. Semenáčky rajčat /kultivar Outdoor Girl/ se vypěstují do stádia, v kterém vyrůstá druhý pravý list. Rostliny se ošetří za použití automatického postřikovacího vedení, jak je popsáno v /a/. Zkoušené sloučeniny se nanesou jako roztoky nebo suspenze ve směsi acetonu a vody /50:50 obj./obj./ obsahující 0,04 % povrchově aktivní látky /"TWEEN 20" - ochranná známka/. Jeden den po ošetření rostlin se tyto rostliny naočkují postřikem horních povrchů listů suspenzí *Alternaria solani*, jejími konidie-mi, která obsahuje 10^4 spor/ml. Po dobu 4 dní po naočkování se rostliny udržují vlhké ve vlhkostním oddělení při teplotě 21 °C. Napadení se vyhodnocuje 4 dny po naočkování na základě procent povrchové plochy listů pokryté poškozeními.

/i/ Účinnost vůči *Pseudocercospora herpotrichoides*; PHI, in vitro

Tento test měří in vitro účinnost sloučenin vůči této houbě, která poškozuje pšenici. Zkoušená sloučenina se rozpustí nebo suspenduje v acetonu a přidá se do roz-taveného polosilného bramborového dextrozního agaru, čímž

se získá konečná koncentrace 100 ppm sloučeniny a 3,5 % acetonu. Po ztuhnutí agarů se plotny naočkují kousky agar/mycelium o průměru 6 mm, odebranými ze 14 dní staré kultury *Pseudocercospora herpotrichoides*. Plotny se inkubují při teplotě 20 °C po dobu 12 dnů a měří se radiální růst od očkovacího kousku.

/j/ Účinnost vůči srpatce /*Fusarium culmorum*; FSI/

Tento test měří in vitro účinnost sloučenin vůči druhu *Fusarium*, který vyvolává hnití stonku a kořenů. Zkoušená sloučenina se rozpustí nebo suspenduje v acetonu a přidá do roztaveného polosilného bramborového dextrinového agarů, čímž se získá konečná koncentrace 100 ppm sloučeniny a 3,5 % acetonu. Po ztuhnutí agarů se plotny naočkují kousky agarů a mycelia o průměru 6 mm odebranými ze 7 dní staré kultury *Fusarium* sp.. Plotny se inkubují při teplotě 20 °C po dobu 5 dnů a měří se radiální růst od očkovacích kousků.

Míra napadení ve všech výše uvedených testech je vyjádřena jako vyhodnocení ve srovnání s buď neošetřenými kontrolními vzorky nebo ředidlem nastříkanými kontrolními vzorky podle následujících kritérií:

- 0 = méně než 50 % napadení kontrolního vzorku,
- 1 = asi 50 až 80 % napadení kontrolního vzorku
- 2 = více než 80 % napadení kontrolního vzorku.

Výsledky těchto testů jsou shrnuty v následující tabulce II.

Tabulka II

Slouč.

Příkl. č.	PVA	PVP	BCB	LN	EG	PR	PO	AS	PHI	FSI
1		1			2				2	
2		1			2					
3					2				2	
4				1	2				2	
5		1			2				2	
6	1				2			1	2	
7					2				2	
8						1			2	
9				2	2				1	
10		2		2	1					
11					2				2	
12				2	2				1	
13	1				2				1	
14					2			1	1	1
15					2				1	
16		2			1					
17		1		1	2				2	
18		2	1		1				1	
19		1		1	1				1	
20		1			1				1	
21			1					2		
22					2				1	
23					2				2	
24					2				1	
25		1			2	1				1
26		2	1	1						
27		1			2				1	
28					2					

Tabulka II /pokračování/

Slouč. Příkl. č.	PVA	PVP	BCB	LN	EG	PR	PO	AS	PHI	FSI
29		1		1	2				1	
30		1			2			1		
31		2			2					
32			1		1					
33					2				1	
34					2					
35		1		1	2					
36				2	2				1	
37					2				1	
38	1	1		2	2	1			1	
39			2		2					
40			2		2					
41			2		2	1			1	
42			2		2				1	
43				2	2				1	
44					2	1			1	
45			1		2	1				
46			1		2	1				
47					2			1		
48					2	1				
49						1				
50					2	1	1			
51					2	1				
52					2	1				
53					2	1				
54								1		
55			1		1				1	

Tabulka II /pokračování/

Slouč. Příkl. č.	PVA	PVP	BCB	LN	EG	PR	PO	AS	PHI	FSI
56					2				1	
57				1					1	
58					2				1	
59					2				1	
60				1	2				1	
61									1	
62					2				1	
63					2				1	
64				1	1		1		1	
65				1	2				1	
66					2				1	
67				1	2				1	
68					2				1	
69				1	2				1	
70				1	2				1	
71					2		1			
72					2				2	
73			1		2				2	
74									1	
75									1	
76				1	2					
77				1	2				2	1
78					2				2	1
79				1	2				2	
80					2				2	
81			2		2				2	
82					2				1	
83			2		2				1	

Tabulka II /pokračování/

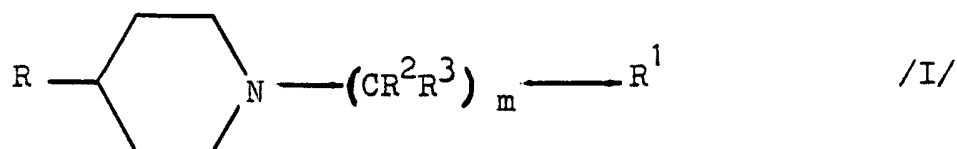
Slouč. Příkl. č.	PVA	PVP	BCB	LN	EG	PR	PO	AS	PHI	FSI
84			2		2		1		1	
85					2		1		1	1
86					2				2	2
87			2		2				2	1

=====

Pril.	UřAD PRŮMYŠLEVNÍ A OBČEVY	08.1.92	000865	čj.
-------	---------------------------------	---------	--------	-----

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



nebo její adiční sůl s kyselinou, kde

R představuje, případně substituované, alkyl, cykloalkyl, aryl nebo heterocyklylovou skupinu,

R¹ představuje, případně substituované, alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, aryl nebo heterocyklylovou skupinu,

m představuje celé číslo od 0 do 3 a každý z

R² a R³ je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atomy vodíku, alkylové a fenylové skupiny, s podmínkou, že

R nepředstavuje 4-terc.butylfenylovou skupinu.

2. Sloučenina podle bodu 1, kde

R představuje naftylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, případně substituovanou alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenové atomy, nitro, kyan, hydroxyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ halogenalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ halogenalkoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino, di-C₁₋₄ alkylamino, formyl, C₁₋₄ alkoxykarbonyl, karboxyl a fenyl.

3. Sloučenina podle bodu 1 nebo 2 ~~vyznačené tím, že~~ ^{kde} ~~že~~
 R^1 představuje C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl,
 C_{3-8} cykloalkyl, naftyl, fenyl, pyridyl nebo thiazolyl, při-
čemž každá skupina je případně substituována alespoň jedním
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenové
atomy, nitro, kyan, hydroxyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl,
 C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino,
di- C_{1-4} alkylamino, formyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl, karboxyl,
fenyl, halogenfenyl a fenoxyskupinu.

4. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících
bodů 1 až 3, kde

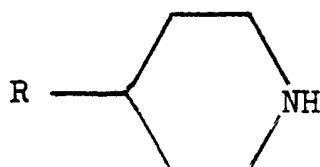
R představuje naftyl, fenyl, fluorfenyl, chlorfenyl, brom-
fenyl, nitrofenyl, methylfenyl, methoxyfenyl, aminofenyl
nebo bifenylylovou skupinu,

R^1 představuje ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl,
oktyl, fenoxylethyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl,
fenylpropenyl, propinyl, butinyl, pentinyl, hexinyl, cyklo-
hexyl, hydroxycyklohexyl, naftyl, fenyl, fluorfenyl, chlor-
fenyl, dichlorfenyl, bromfenyl, nitrofenyl, kyanfenyl,
methylfenyl, butylfenyl, trifluormethylfenyl, methoxy-
fenyl, methoxykarbonylfenyl, bifenylyl, pyridyl nebo
chlorfenylthiazolylovou skupinu,

R^2 představuje atom vodíku nebo methylovou nebo fenylovou
skupinu a

R^3 představuje atom vodíku.

5. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I podle
kteréhokoli z bodů 1 až 4 nebo její adiční soli s kyselinou.
vyznačený tím, že se nechá zreagovat sloučenina obecného
vzorce II



/II/

kde R má význam jak byl definován v kterémkoli z předcházejících bodů, se sloučeninou obecného vzorce III



kde m, R¹, R² a R³ mají význam jako v kterémkoli z předcházejících bodů a

X představuje zbytkovou skupinu a když je třeba, nechá se zreagovat sloučenina obecného vzorce I takto získaná s vhodnou kyselinou, aby se vytvořila její adiční sůl s kyselinou.

6. Fungicidní směs vyznačená tím, že obsahuje nosič a jako aktivní složku sloučeninu obecného vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou, jak je definována v kterémkoli z bodů 1 až 4.
7. Směs podle bodu 6 vyznačená tím, že obsahuje alespoň 2 nosiče, z nichž alespoň jeden je povrchově aktivním prostředkem.
8. Způsob potlačování hub na místě vyznačený tím, že se toto místo ošetří sloučeninou obecného vzorce I nebo její adiční solí s kyselinou, jak jsou definovány v kterémkoli z bodů 1 až 4 nebo směsí jak je definována v bodě 6 nebo 7.
9. Způsob podle bodu 8 vyznačený tím, že místo zahrnuje rostliny ^{napadlé} ~~podrobené~~ nebo ^{napadlé} ~~podrobované~~ ~~napadením~~ houbami, semena těchto rostlin nebo prostředí, ve kterém se tyto rostliny pěstují nebo mají být pěstovány.
10. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou jako fungicidu, jak je definováno v kterémkoli z bodů 1 až 4 nebo směsí jak je definováno v bodě 6 nebo 7.

Zastupuje: JUDr. Ivan Koreček