

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/104201 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 231/14**,
231/16

(74) **Anwalt: SCHNEIDER, Michael**; Hammonds, Thomas-
Wimmer-Ring 17, 80539 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04000

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. April 2003 (16.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 24 823.0 5. Juni 2002 (05.06.2002) DE

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SKW STICKSTOFFWERKE PIESTERITZ
GMBH** [DE/DE]; Möllensdorfer Strasse 13, 06886
Lutherstadt Wittenberg (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **RADICS, Ute**
[DE/DE]; Im Winkel 1a, 06888 Dabrun (DE). **NICLAS,
Hans-Joachim** [DE/DE]; Puderstrasse 20, 12435 Berlin
(DE). **NIENDORF, Klaus** [DE/DE]; Rote Landstrasse
3, 06886 Wittenberg (DE). **MICHEL, Hans-Jürgen**
[DE/DE]; Am Schlossblick 34, 04827 Machern (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

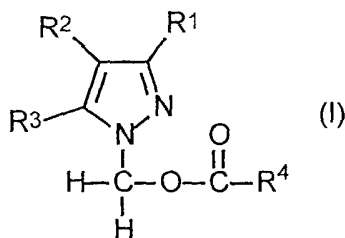
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title**: 1H-PYRAZOL DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THE USE THEREOF AS NITRI-
FICATION INHIBITORS

(54) **Bezeichnung**: 1H-PYRAZOL-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG
ALS NITRIFIKATIONSINHIBITOREN



(57) **Abstract**: The invention relates to 1H-pyrazol derivatives of general formula (I),
in which R¹ represents a C₁-C₄ alkyl group or C₃-C₈ cycloalkyl group, R₂ represents H,
halogen (F, Cl, Br, I), a C₁-C₄ alkyl group or a C₃-C₈ cycloalkyl group, R³ represents H
and R⁴ represents C₁-C₂₀ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl or alkylaryl with C₁-C₄
alkyl and C₆-C₁₀ aryl groups, whereby the alkyl and aryl groups of R⁴ can be substi-
tuted by a halogen, hydroxyl, trimethylsilyl, amino, nitro, cyano, carbonyl, carboxyl
or a carboxyalkyl group with between 1 and 5 C-atoms. The inventive compounds
are suitable for inhibiting or controlling nitrification. In addition to an excellent nitrifi-
cation inhibiting action, they exhibit a negligible tendency to hydrolyse and can be
easily applied to the fertiliser surface as a result of their hydrophobic properties.

(57) **Zusammenfassung**: Es werden 1H-Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) beschrieben, wobei R¹ für einen C₁-C₄-Alkyl-
rest oder C₃-C₈-Cycloalkylrest, R₂ für H, Halogen (F, Cl, Br, I), einen C₁-C₄-Alkylrest oder C₃-C₈-Cycloalkylrest, R³ für H und R⁴ für
C₁-C₂₀-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₀-Aryl oder Alkylaryl mit C₁-C₄-Alkyl- und C₆-C₁₀-Arylgruppen steht, wobei die Alkyl- und
Asylreste von R⁴ durch eine Halogen-, Hydroxyl-, Trimethylsilyl-, Amino-, Nitro-, Cyano-, Carbonyl-, Carboxyl- oder eine Carbox-
yalkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen substituiert sein können. Die erfindungsgemässen Verbindungen eignen sich zur Hemmung bzw.
Steuerung der Nitrifikation, wobei sie neben der ausgezeichneten nitrifikationshemmenden Wirkung eine geringe Hydrolyseneigung
besitzen und sich aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften sehr gut auf die Düngeroberfläche aufbringen lassen.

WO 03/104201 A1

1H-Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung
und deren Verwendung als Nitrifikationsinhibitoren

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft 1 H-Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, Düngemittelzusammensetzungen, die sie umfassen, sowie deren Verwendung zur Hemmung bzw. Steuerung der Nitrifikation.

Die Anwendung von Stickstoffdüngemitteln, die Nitrifikationsinhibitoren enthalten, ist dadurch besonders vorteilhaft, dass die im allgemeinen rasch ablaufende Nitrifikation, d. h. die mikrobielle Umwandlung von Amid- und Ammoniumstickstoff zu Nitratstickstoff, auf diese Weise verzögert wird. Die derart gesteuerte Nitratbildung im Boden vermeidet eine zu intensive Nitratbildung und damit die Akkumulation von Nitrat. Eine so bewirkte Zurückdrängung des sonst entstehenden Nitratüberschusses im Boden konserviert den Düngerstickstoff in Form von Ammoniumionen, sorgt damit für eine höhere Düngereffizienz und führt gleichzeitig zu einer erheblich verringerten Umweltbelastung im Rahmen einer Stickstoffdüngung.

So ist bekannt, dass Nitrat im Gegensatz zum Ammonium im Boden nur äußerst schlecht sorbiert wird und demzufolge der Auswaschung bzw. der Verlagerung in tiefere Bodenschichten unterliegt. Andererseits führt die infolge einer Nitratanreicherung im Boden verstärkt einsetzende Denitrifikation zu gasförmigen Stickstoffverlusten, wobei neben molekularem Stickstoff auch solche Oxide wie Stickstoffmonoxid bzw. Lachgas emittiert werden, die zur Versauerung des Bodens beitragen bzw. als klimaverändernde Gase bekannt sind. Gleichzeitig wird einer Nitratanreicherung im Grundwasser entgegengewirkt.

Gerade in der Reduzierung der beschriebenen Verlustpotentiale liegt der wirtschaftliche Vorteil von mit Nitrifikationsinhibitoren versehenen Stickstoffdüngemitteln, der sich u. a. in der erhöhten Nährstoffeffizienz dieser Dünger niederschlägt. Um das zu unterstreichen, sei erwähnt, dass N-Verluste von konventionellen Stickstoffdüngern durchaus unter ungünstigen Bedingungen Größenordnungen von bis zu 40 % und mehr annehmen können.

Als wirksame Nitrifikationshemmer wurden unter anderem stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen, bevorzugt aus der Reihe der 1H-Pyrazole und der 1,2,4-Triazole, vorgeschlagen (vgl. z. B. US 3,635,690, US 4,969,946, US 4,523,940, EP-A 166 420, JP-OS 71-04135, US 3,697,244).

Ein wesentlicher Nachteil der meistens sehr gut nitrifikationshemmend wirkenden Pyrazol-Derivate besteht in ihrer relativ hohen Flüchtigkeit bzw. besonders bei am N-1-Stickstoffatom substituierten Verbindungen in ihrer Hydrolyseempfindlichkeit, in deren Folge zwar noch wirksame, aber wieder flüchtige Derivate gebildet werden. Aus diesen Gründen lässt sich eine Anwendung bei festen Düngemitteln, insbesondere in Kombinationen mit Harnstoff, nicht ohne weiteres realisieren. Zur Beseitigung dieses Mangels sind Vorschläge zur chemischen Abwandlung der 1-N-unsubstituierten Basispyrazole bekannt (DE-OS 27 45 833, EP-A 508 191, DD 292 232, DE-OS 40 18 395, EP-A 160 804, DE-OS 37 04 359, SU 1 470 732, DE-OS 44 46 194, EP-A 808 297). Mit dem Rückgang der Flüchtigkeit durch Derivatisierung ist jedoch in der Regel zugleich auch ein Abfall in der Wirkung als Nitrifikationsinhibitor verbunden.

Andere Lösungen zur Reduzierung der Flüchtigkeit von nitrifikationshemmend wirkenden Pyrazolen bestehen in der Ausnutzung des eigentlich bekannten Prinzips der Salzbildung mit Säuren (EP-A 529 473, WO 98/05 607, DE-OS 40 18 395).

Sowohl die mineralisauren Salze der nitrifiziden Basispyrazole als auch nitrifizid wirkende Pyrazole, die am 1-N-Stickstoff hydrophile Gruppen tragen, können als Nitrifikationsinhibitoren noch nicht voll befriedigen, da sie eine zu geringe Hydrolysestabilität besitzen, wodurch die Wirkungsdauer im Boden und die Lagerstabilität herabgesetzt ist. Dies betrifft z. B. N-Glyoxylpyrazole (DE-OS 37 04 359) oder N-Hydroxymethylpyrazole (SU-A 1 470 737). Mit der Einführung von verschiedenartigen lipophilen Gruppen in 1-N-Position (DE-OS 101 17 821, DE-OS 101 35 423) konnte zwar die Hydrolyseanfälligkeit dieser Pyrazol-Derivate beseitigt werden, jedoch sind diese Nitrifikationsinhibitoren bei niedrigen Konzentrationen nicht mehr ausreichend lang leistungsfähig.

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Wirkstoffe zur Hemmung bzw. Steuerung der Nitrifikation von Ammoniumstickstoff zu entwickeln, die aufgrund ihrer geringen Flüchtigkeit und ihrer Hydrolysestabilität für alle Applikationsverfahren geeignet sind, aber auch alle Möglichkeiten zur Einarbeitung in oder Aufbringung auf mineralische stickstoffhaltige Dünger zulassen und außerdem eine ausgezeichnete Residualwirkung aufweisen.

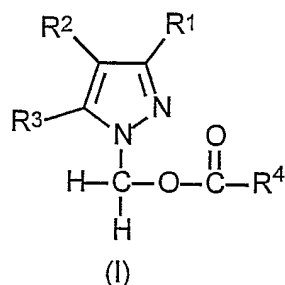
Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß durch die 1H-Pyrazol-Derivate entsprechend Formel (I) gelöst.

Es hat sich nämlich gezeigt, dass diese Verbindungen neben der guten nitrifikationshemmenden Wirkung den außerordentlichen Vorteil einer sehr geringen Hydrolyseneigung besitzen, wodurch Wirkstoffverluste bei der Oberflächenapplikation, aber auch bei der Lagerung von Dünger-Wirkstoff-Gemischen nahezu ausgeschlossen sind. Im Gegensatz zu bereits bekannten Pyrazol-Derivaten liegt der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen außerdem darin, dass sie nicht nur problemlos mit vielen „nitrat haltigen“ N-Düngemitteln wie Ammonsulfatsalpeter und sauer reagierenden Düngern wie beispielsweise Ammoniumsulfat kombiniert werden können, ohne dass sie vorher in ihre Salze überführt werden müssen, um Wirkstoffverluste infolge Flüchtigkeit zu verhindern, sondern aufgrund der beschriebenen Eigenschaften verlustfrei mit harnstoffbasierten Düngemitteln formuliert werden können. Dies ist deshalb so bemerkenswert, da bekannt ist, dass Harnstoff stets mit geringen Anteilen von freiem Ammoniak begleitet ist, der die sonst schwächer basischen Pyrazol-Derivate aus ihrem für die Wirkung unerlässlichen Verbund mit Harnstoff verdrängt und somit zu unterkritischen Konzentrationen an Nitrifikationsinhibitor führt, wodurch eine ausreichende Nitrifikationshemmung nicht gewährleistet ist.

Außerdem sind die erfindungsgemäßen 1H-Pyrazol-Derivate durch ihre Lipophilie und dem damit verbundenen hydrophoben Charakter für eine Aufbringung auf die Düngeroberfläche sehr gut geeignet.

Schließlich kommt die nitrifizierende Wirkung der erfindungsgemäßen 1H-Pyrazol-Derivate auch bei sehr geringen Wirkstoffkonzentrationen zur vollen Entfaltung, was ebenfalls nicht vorhersehbar war.

Die erfindungsgemäß verwendeten 1H-Pyrazol-Derivate entsprechen der allgemeinen Formel (I)



wobei

R¹ für einen C₁-C₄-Alkylrest oder C₃-C₈-Cycloalkylrest,

R² für H, Halogen (F, Cl, Br, I), einen C₁-C₄-Alkylrest oder C₃-C₈-Cycloalkylrest,

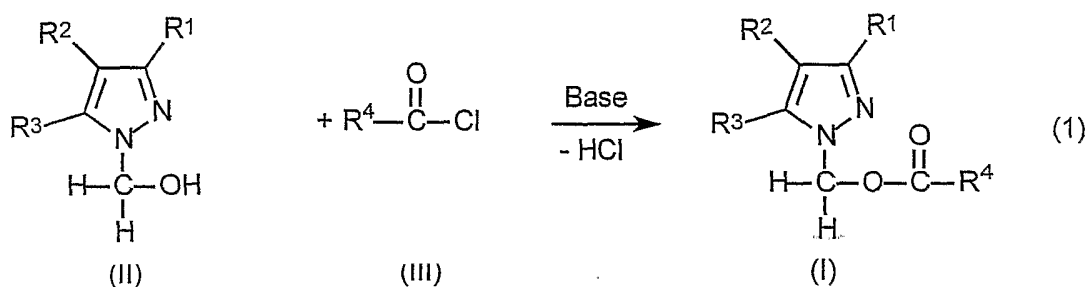
R³ für H und

R⁴ für C₁-C₂₀-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₀-Aryl oder Alkylaryl mit C₁-C₄-Alkyl- und C₆-C₁₀-Arylgruppen steht, wobei die Alkyl- und Arylreste von R⁴ durch eine Halogen-, Hydroxyl-, Trimethylsilyl-, Amino-, Nitro-, Cyano-, Carbonyl-, Carboxyl- oder eine Carboxyalkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen substituiert sein können.

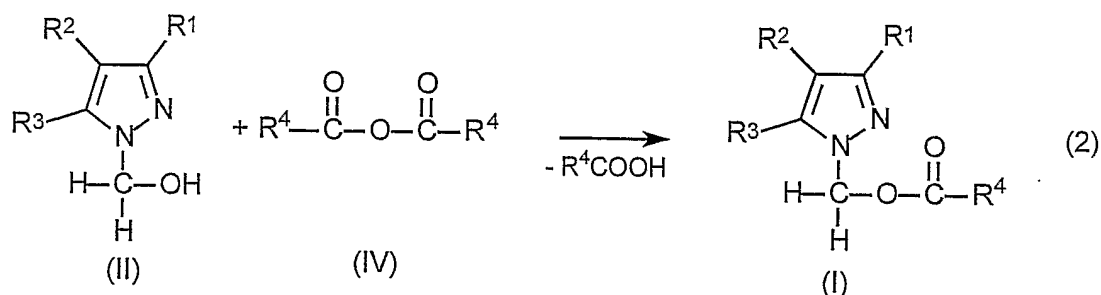
Die C₁- bis C₄-Alkylreste R¹ und R² können linear oder verzweigt sein. Vorzugsweise stellen R¹ und R² unabhängig voneinander einen Methylrest oder R¹ = Methyl und R² = Wasserstoff oder Chlor dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch ihren lipophilen Charakter und durch ausgezeichnete nitrifizierende Eigenschaften auch bei geringen Aufwandsmengen aus. Die Einführung des Restes -C(O)R⁴ führt zu einem erheblichen Anstieg der Hydrolysestabilität der Verbindungen, ohne dass ein Rückgang der nitrifizierenden Wirkung erfolgt, teilweise wird diese sogar noch verstärkt. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen 1H-Pyrazol-Derivate bevorzugt für eine Oberflächenapplikation auf den Düngemittelgranulaten geeignet.

Die erfindungsgemäß vorgeschlagenen 1H-Pyrazol-Derivate (I) (wobei R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung besitzen) sind aus dem jeweiligen Hydroxymethyl-pyrazol (II) durch Reaktion mit Carbonsäurechloriden gemäß der allgemeinen Gleichung (1) zugänglich, wobei man das entsprechende Hydroxymethyl-pyrazol mit dem Carbonsäurechlorid (III) im bevorzugten Molverhältnis von 1 : 1,0 bis 1,5 gegebenenfalls unter Zusatz von 1 bis 100 Mol % eines Acylierungskatalysators wie beispielsweise 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) oder Pyridin unter Zusatz 1,0 bis 2 mol einer Base wie z. B. Pyridin, Triethylamin oder Kaliumcarbonat in einem organischen Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe Halogenkohlenwasserstoffe (wie z. B. Methylenchlorid), Kohlenwasserstoffe (beispielsweise Toluol) oder trockenem Pyridin bei Temperaturen von - 15 bis 100 °C, vorzugsweise bei - 10 bis + 10 °C, umsetzt.



Die 1H-Pyrazol-Derivate (I) (wobei R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung besitzen) können auch erhalten werden, indem man die Hydroxymethyl-pyrazole (II) (wobei R¹, R², R³ die oben genannte Bedeutung besitzen) mit Carbonsäureanhydriden (III) gemäß der allgemeinen Gleichung (2) umsetzt, wobei das entsprechende Hydroxymethyl-pyrazol (II) mit dem Carbonsäureanhydrid (IV) im bevorzugten Molverhältnis von 1 : 1,0 bis 2,0 gegebenenfalls unter Zusatz von 0,2 bis 10 Mol % 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) und/oder unter Zusatz von molaren Mengen Triethylamin in einem organischen Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe Halogenkohlenwasserstoffe (wie z. B. Methylenchlorid), aliphatische Ether (wie z. B. Diethylether) oder der entsprechenden Carbonsäuren R⁴-COOH (wie z. B. Essigsäure) bei Temperaturen von - 5 bis 80 °C zur Reaktion gebracht wird. Besonders bevorzugt wird bei einer Reaktionstemperatur von 50 bis 100 °C gearbeitet, wenn als Lösemittel die entsprechende Carbonsäure R⁴-COOH zum Einsatz kommt.



Die Hydroxymethyl-pyrazole (II) bzw. deren Herstellung sind aus der Literatur bekannt (J. Hüttel Chem. Ber. 85 (1952) 820, OS 28 35 158, OS 199 13 475).

Die Reaktionsprodukte fallen je nach Substituentenmuster als destillierbare Flüssigkeiten oder kristalline Substanzen an. Bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechend den Gleichungen (1) und (2) wurde das Auftreten von Isomeren in Bezug auf die Stellung des R¹- und R³-Substituenten außer Acht gelassen. Es wurde von vornherein von regioisomeren Mischungen der Hydroxymethyl-pyrazole (II) ausgegangen. Die Bildung von optischen Isomeren wurde bei der Herstellung der Hydroxymethyl-pyrazole (II) ebenfalls außer Acht gelassen. Falls gewünscht, können die jeweiligen Isomeren jedoch mittels der üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen 1H-Pyrazol-Derivate zur Hemmung bzw. Regelung der Nitrifikation.

Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung umfassend die erfindungsgemäßen 1H-Pyrazol-Derivate sowie ggf. weitere übliche Nitrifikationsinhibitoren und/oder Ureasehemmstoffe in Kombination mit festen oder flüssigen ammonium- und/oder amidhaltigen Düngemitteln. Als Stickstoffdüngemittel werden vorzugsweise Ammoniumsalze, wie z. B. Kalkammonsalpeter, Ammonsulfatsalpeter, Ammoniumnitrat oder Harnstoff eingesetzt. Aufwandmengen von 0,01 bis 10,0 Gewichtsprozent, insbesondere 0,1 bis 3,0 Gewichtsprozent, berechnet auf den reduzierten Stickstoffgehalt des Düngers, d. h. auf Ammonium- und Carbamid-Stickstoff, genügen für den praktischen Einsatz.

Die Art und Weise, wie die erfindungsgemäß vorgeschlagenen Nitrifikationsinhibitoren mit dem Düngemittel kombiniert werden, ist relativ unkritisch. So können die 1H-Pyrazol-Derivate bevorzugt allein oder im Gemisch mit anderen Zusatzstoffen als Lösung auf die Oberfläche der Düngemittelgranulate aufgebracht werden, wobei das Lösemittel (vorzugsweise aprotische Lösemittel, wie z. B. Ester, Öle, Ketone, Ether etc.) durch Trocknung entfernt wird.

Alternativ hierzu können die 1H-Pyrazol-Derivate allein oder im Gemisch mit anderen Zusatzstoffen in die Düngemittelschmelze oder -slurry während des Formgebungsprozesses eingebracht werden, wobei sie sehr homogen im Dünger verteilt vorliegen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen.

BeispieleDarstellung von 1H-Pyrazol-Derivaten (I)**Variante A:****Allgemeine Synthesevorschrift:**

0,25 mol Hydroxymethyl-pyrazol (II) und 0,025 mol 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) werden in 200 ml trockenem Pyridin gelöst und auf 5 °C abgekühlt. Unter Rühren und Eiskühlung werden 0,3 mol Carbonsäurechlorid (III) so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 5 °C steigt. Man lässt 2 h bei 5 bis 10 °C nachrühren und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegeben und mit Diethylether extrahiert. Man wäscht die organische Phase mit 5 Gew.-%iger Salzsäure mit gesättigter Natriumchloridlösung, mit 5 Gew.-%iger Soda- und nochmals mit Kochsalzlösung. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösemittel unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisieren oder durch Säulenchromatographie gereinigt.

Variante B:**Allgemeine Synthesevorschrift:**

0,25 mol Hydroxymethyl-pyrazol (II), 0,01 mol 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) und 0,25 mol Pyridin werden in 300 ml Dichlormethan gelöst vorgelegt. Unter Rühren und Eiskühlung werden 0,3 mol Carbonsäurechlorid (III) so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 5 °C steigt. Man lässt 2 h bei 5 bis 10 °C nachrühren und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegeben und die wässrige Phase abgetrennt. Man wäscht die organische Phase mit 5 Gew.-%iger Salzsäure, mit gesättigter Natriumchloridlösung, mit 5 Gew.-%iger Soda- und nochmals mit Kochsalzlösung. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösemittel unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisieren oder durch Säulenchromatographie gereinigt.

Variante C:**Allgemeine Synthesevorschrift:**

0,2 mol Hydroxymethyl-pyrazol (II) in 100 ml Essigsäure und 0,4 mol Acetanhydrid werden 24 Stunden lang auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegeben und mit 5 Gew.-%iger Natronlauge auf pH 8 gebracht. Es wird mit Chloroform extrahiert, die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

Variante D:**Allgemeine Synthesevorschrift:**

0,2 mol Hydroxymethyl-pyrazol (II) und 0,2 Mol% 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) werden in 400 ml Dichlormethan gelöst vorgelegt. Man tropft 0,3 mol Carbonsäureanhydrid (IV) und anschließend 0,24 mol Triethylamin zu. Es wird sechs Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 10 Gew.-%iger Salzsäure, mit gesättigter Natriumchloridlösung, mit Bicarbonat- und nochmals mit Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, das Lösemittel unter Vakuum eingedampft und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie oder Umkristallisieren gereinigt.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Substanzen wurden nach obigen Synthesevarianten erhalten. Die Strukturen wurden durch IR-, NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse gesichert.

Tabelle I: 1 H-Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. (%)	Kp (°C)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ [ppm]
1	CH ₃	H	H	CH ₃	51 (D)	149-152	2,00 (m, 3 H); 2,20 (s, 1,5 H); 2,30 (s, 1,5 H); 5,90 (m, 3 H); 7,40 (d, 1 H);
2	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	44 (C)	241-243	1,98 (s, 3 H); 2,00 (s, 3 H) 2,11 (s, 1,5 H); 2,17 (s, 1,5 H); 5,79 (s, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 7,26 (m, 1 H);
3	CH ₃	Cl	H	CH ₃	59 (C)	237-240	2,01 (s, 3 H); 2,16 (s, 3 H); 5,80 (s, 1,9 H); 5,89 (s, 0,1 H); 7,52 (s, 1 H);
4	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	61 (A)	207-210	1,05 (t, 3 H); 2,21 (s, 3 H); 2,28 (q, 2 H); 5,87 (s, 2 H); 6,00 (m, 1 H); 7,46 (m, 1 H)
5	CH ₃	H	H	t-C ₄ H ₉	58 (B)	232-240	1,09 (s, 9 H); 2,15 (s, 3 H); 5,94 (s, 2 H); 6,08 (m, 1 H); 7,70 (m, 1 H);*
6	CH ₃	H	H	C ₁₁ H ₂₃	49 (A)	Öl	0,84 (t, 3 H); 1,21 (m, 18 H); 1,55 (m, 2 H); 2,30 (m, 5 H); 5,90 (s, 1 H); 6,03 (m, 1 H); 7,48 (m, 1 H)
7	CH ₃	Cl	H	C ₁₁ H ₂₃	57 (A)	Fp: 24-29	0,85 (t, 3 H); 1,22 (m, 18 H); 1,57 (t, 2 H); 2,21 (s, 3 H); 2,30 (q, 2 H); 5,85 (s, 2 H); 7,56 (s, 1 H)
8	CH ₃	H	H	Ph	60 (A)	Fp: 30-45	2,27 (s, 1,1 H); 2,39 (s, 1,9 H); 6,06 (m, 1 H); 6,16 (s, 1,3 H); 6,23 (s, 0,7 H); 7,38-7,63 (m, 4 H); 8,03 (m, 2 H)
9	CH ₃	CH ₃	H	Ph	75 (A)	Fp: 62-66	1,93 (s, 3 H); 2,16 (s, 2,6 H); 2,36 (s, 0,4 H); 6,09 (s, 1,8 H); 6,19 (s, 0,2 H); 7,35-7,48 (m, 4 H); 7,99 (m, 2 H)
10	CH ₃	Cl	H	Ph	59 (A)	Fp: 86-88	2,21 (s, 3 H); 6,09 (s, 2 H); 7,37-7,67 (m, 4 H); 8,00 (m, 2 H)
11	CH ₃	H	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	45 (A)	Fp: 100-112	2,17 (s, 3 H); 6,16 (s, 1 H); 6,26 (s, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 8,16 (d, 2 H); 8,31 (d, 2 H) *

* in DMSO-d₆ aufgenommen

Ermittlung der nitrifikationshemmenden Wirkung

Die Prüfung der erfindungsgemäßen Pyrazol-Derivate erfolgte in den in Tabelle 2 ausgewiesenen Konzentrationen. Dabei wurde die nitrifikationshemmende Wirkung in der Weise ermittelt, dass 100 g lufttrockener Boden auf 50 Gew.-% der maximalen Wasserkapazität eingestellt wurden. Hierzu wurden jeweils 10 mg Harnstoff-N und die ausgewiesene Wirkstoffmenge unter möglichst homogener Verteilung zugesetzt. Danach werden die so präparierten Gefäße unter standardisierten Bedingungen bei 20 °C im dunklen Klimaraum aufbewahrt. Aus der zeitabhängigen Bestimmung des Umsatzes von Ammonium-N zu Nitratstickstoff im Vergleich zur Variante ohne Inhibitor wird die prozentuale Hemmung zum Tag X ermittelt. Der nachfolgend verwendete K-Wert verkörpert ein von den biologischen Schwankungen der Bodenaktivität unabhängigen Wert, da er auf die Wirkung eines Standards, in diesem Fall 3-Methylpyrazol mit einer Inhibitorkonzentration von 0,2 % N-bezogen, durch Quotientenbildung relativiert wird. Der Ermittlung des K-Wertes ist die Berechnung des t_{50} -Wertes vorangestellt. Dieser Wert drückt den Zeitpunkt in Tagen aus, an dem die Nitrifikationshemmung für eine einzelne Substanz auf 50 % zurückgegangen ist. Daraus leitet sich der K-Wert wie folgt ab:

$$K = t_{50}\text{-Wert der Testsubstanz} / t_{50}\text{-Wert Standard}$$

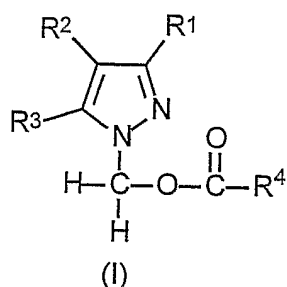
Tabelle 2: Nitrifikationshemmende Wirkung ausgewählter Verbindungen

Nr. der Verbindung	Wirkstoffkonzentration ppm	K-Wert
1	0,2	0,7
	0,5	1,1
	1,0	1,3
2	0,2	0,9
	0,5	1,3
	1,0	1,4
3	0,2	1,3
	0,5	1,3
	1,0	1,3
4	0,5	1,1
	1,0	1,2
5	0,5	0,9
	1,0	1,2
6	0,5	0,8
	1,0	1,0
7	0,5	1,3
	1,0	1,2
8	0,5	1,0
	1,0	1,2
9	0,2	0,8
	0,5	1,3
	1,0	1,4
10	0,2	1,2
	0,5	1,3
	1,0	1,3
11	0,5	0,8
	1,0	1,1

K-Werte um den Faktor 1 entsprechen dabei der Wirkung der Standardsubstanz. Unter diesem Aspekt kann Tabelle 2 entnommen werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen über eine ausgezeichnete nitrifikationshemmende Wirkung verfügen, ohne die für eine praktische Anwendung entgegenstehenden Nachteile des Standards 3-Methylpyrazol wie Flüchtigkeit und Formulierungsunverträglichkeit mit speziell Feststoffdüngern aufzuweisen.

Patentansprüche

1. 1H-Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



wobei

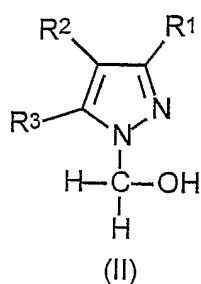
R¹ für einen C₁-C₄-Alkylrest oder C₃-C₈-Cycloalkylrest,

R² für H, Halogen (F, Cl, Br, I), einen C₁-C₄-Alkylrest oder C₃-C₈-Cycloalkylrest,

R³ für H und

R⁴ für C₁-C₂₀-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₀-Aryl oder Alkylaryl mit C₁-C₄-Alkyl- und C₆-C₁₀-Arylgruppen steht, wobei die Alkyl- und Arylreste von R⁴ durch eine Halogen-, Hydroxyl-, Trimethylsilyl-, Amino-, Nitro-, Cyano-, Carbonyl-, Carboxyl- oder eine Carboxyalkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen substituiert sein können.

2. 1H-Pyrazol-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² unabhängig voneinander einen Methylrest darstellen.
3. 1H-Pyrazol-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ einen Methylrest darstellt und R² für Chlor oder Wasserstoff steht.
4. Verfahren zur Herstellung der 1H-Pyrazol-Derivate (I) nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechenden 1-Hydroxymethyl-pyrazole der allgemeinen Formel (II)



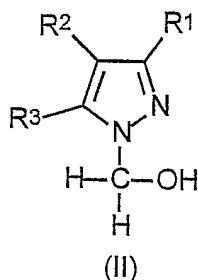
wobei

R^1 , R^2 und R^3 oben genannte Bedeutung besitzen,
mit Carbonsäurechloriden R^4 -CO-Cl,

wobei

R^4 die oben genannte Bedeutung besitzt,
in einem organischen Lösemittel unter Zusatz von Basen und
gegebenenfalls unter Zusatz eines Acylierungskatalysators reagieren
lässt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in einem organischen Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe Halogenkohlenwasserstoffe oder aromatischen Kohlenwasserstoffe, unter Zusatz von 1 bis 100 Mol % eines Acylierungskatalysators wie 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) oder Pyridin sowie ggf. unter Zusatz von 1,0 bis 2 mol einer Base wie Pyridin, Triethylamin oder Kaliumcarbonat mit einem Molverhältnis von 1-Hydroxymethyl-pyrazol zu Carbonsäurechlorid von 1 : 1,0 bis 1,5 und bei Temperaturen von - 15 bis 100 °C durchführt.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei - 10 bis 10 °C durchführt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man Pyridin als Lösemittel verwendet.
8. Verfahren zur Herstellung der 1H-Pyrazol-Derivate (I) nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechenden 1-Hydroxymethyl-pyrazole der allgemeinen Formel (II)



wobei

R^1 , R^2 und R^3 oben genannte Bedeutung besitzen,
mit Carbonsäuranhydriden $R^4\text{CO-O-CO-R}^4$,
wobei

R^4 die oben genannte Bedeutung besitzt,
in einem organischen Lösemittel ggf. unter Zusatz von organischen
Basen umgesetzt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in einem organischen Lösemittel, ausgewählt aus der Gruppe Halogenkohlenwasserstoffe oder aliphatische Ether, unter Zusatz von 0,2 bis 10 Mol % eines Acylierungskatalysators wie 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und/oder molaren Mengen einer organischen Base wie Triethylamin mit einem Molverhältnis von 1-Hydroxymethyl-pyrazol zu Carbonsäureanhydrid von 1 : 1,0 bis 2,5 und bei Temperaturen von - 5 bis 80 °C durchführt.
10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass Hydroxymethylpyrazol (II) und Carbonsäureanhydrid unter Einsatz der entsprechenden Carbonsäure $R^4\text{-COOH}$ als Lösemittel bei Temperaturen von 50 bis 100 °C zur Reaktion gebracht werden.
11. Verwendung der 1H-Pyrazol-Derivate nach den Ansprüchen 1 bis 3 zur Hemmung bzw. Steuerung der Nitrifikation.
12. Zusammensetzung umfassend die 1H-Pyrazol-Derivate nach den Ansprüchen 1 bis 3 sowie gegebenenfalls weitere übliche Nitrifikationsinhibitoren und/oder Ureasehemmstoffe in Kombination mit festen oder flüssigen ammonium- und/oder amidhaltigen Düngemitteln.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die 1H-Pyrazol-Derivate sowie die gegebenenfalls weiteren üblichen Nitrifikationsinhibitoren und/oder Ureasehemmstoffe in einer Gesamtaufwandmenge von 0,01 bis 10,0 Gewichtsprozent berechnet

auf den reduzierten Stickstoffanteil des amid- und/oder ammoniumhaltigen Düngemittels eingesetzt werden.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die 1H-Pyrazol-Derivate in einer Aufwandmenge von 0,1 bis 3,0 Gewichtsprozent eingesetzt werden.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die 1H-Pyrazol-Derivate allein oder im Gemisch mit weiteren Zusatzstoffen in die Düngemittelschmelze oder -slurry während des Formgebungsprozesses eingebracht worden sind und auf diese Weise homogen im Dünger verteilt vorliegen.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die 1H-Pyrazol-Derivate ggf. mit weiteren Zusatzstoffen in Form einer Lösung auf die Oberfläche der Düngemittelgranulate aufgebracht worden sind und anschließend das Lösemittel durch Trocknung entfernt wurde.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/14 C07D231/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 101 17 821 A (PIESTERITZ STICKSTOFF) 31 October 2001 (2001-10-31) cited in the application claims; examples	1-16
Y	DE 101 35 423 A (PIESTERITZ STICKSTOFF) 21 February 2002 (2002-02-21) cited in the application claims; examples	1-16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2003

Date of mailing of the international search report

06/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04000

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10117821	A	31-10-2001	DE 10117821 A1	31-10-2001
			AU 4653701 A	30-10-2001
			WO 0179178 A1	25-10-2001
			EP 1272472 A1	08-01-2003
DE 10135423	A	21-02-2002	DE 10135423 A1	21-02-2002
			AU 9173901 A	18-02-2002
			WO 0212197 A1	14-02-2002
			EP 1309561 A1	14-05-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D231/14 C07D231/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 101 17 821 A (PIESTERITZ STICKSTOFF) 31. Oktober 2001 (2001-10-31) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele ---	1-16
Y	DE 101 35 423 A (PIESTERITZ STICKSTOFF) 21. Februar 2002 (2002-02-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele -----	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10117821 A	31-10-2001	DE 10117821 A1	31-10-2001
		AU 4653701 A	30-10-2001
		WO 0179178 A1	25-10-2001
		EP 1272472 A1	08-01-2003
DE 10135423 A	21-02-2002	DE 10135423 A1	21-02-2002
		AU 9173901 A	18-02-2002
		WO 0212197 A1	14-02-2002
		EP 1309561 A1	14-05-2003